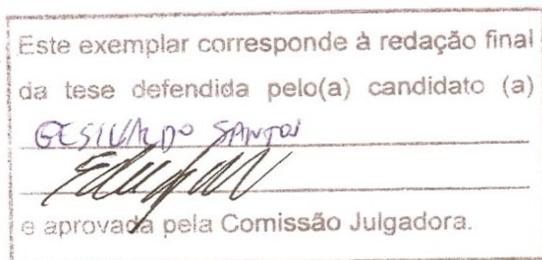
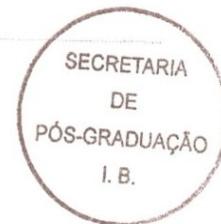


UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
INSTITUTO DE BIOLOGIA

SIMULAÇÃO DINÂMICA COMPUTACIONAL DE DEPENDÊNCIA DE
DROGAS POR MEIO DE REDES NEURAIS ARTIFICIAIS: uma
abordagem sintética



Tese apresentada ao Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Biologia Funcional e Molecular, na área de Fisiologia.

Gesivaldo Santos

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Galembeck

Campinas, 2009

UNIDADE BC
Nº CHAMADA
T/UNICAMP 150591
V
TOMBO BC/ 20609
PROC 16.134.10
C D B
PREÇO 28.5500
DATA 6-07-10
COD 'T' 767 445

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DO INSTITUTO DE BIOLOGIA – UNICAMP

Sa59s

Santos, Gesivaldo

Simulação dinâmica computacional de dependência de drogas por meio de redes neurais artificiais: uma abordagem sintética / Gesivaldo Santos. – Campinas, SP: [s.n.], 2009.

Orientador: Eduardo Galembeck.

Tese (doutorado) – Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia.

1. Simulação (Computadores). 2. Inteligência artificial.
3. Modelagem matemática. 4. Redes neurais. 5.
Dependência de drogas. I. Galembeck, Eduardo. II.
Universidade Estadual de Campinas. Instituto de Biologia.
III. Título.

(rcdt/ib)

Título em inglês: Dynamic computer simulation of drug addiction by means of artificial neural networks: a synthetic approach.

Palavras-chave em inglês: Computer simulation; Artificial intelligence; Mathematical model; Artificial neural network; Drug addiction.

Área de concentração: Fisiologia.

Titulação: Doutor em Biologia Funcional e Molecular.

Banca examinadora: Eduardo Galembeck, Elenice Aparecida de Moares Ferrari, Renata Cristina Soares de Azevedo, Maria Inês Nogueira, Bayardo Baptista Torres.

Data da defesa: 16/12/2009.

Programa de Pós-Graduação: Biologia Funcional e Molecular.

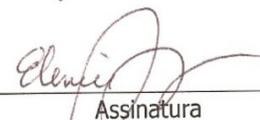
Campinas, 16 de Dezembro de 2009

BANCA EXAMINADORA

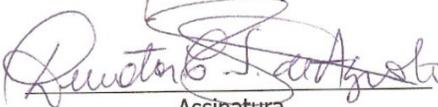
Prof. Dr. Eduardo Galembeck (Orientador)


Assinatura

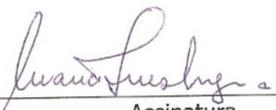
Profa. Dra. Elenice Aparecida de Moraes Ferrari


Assinatura

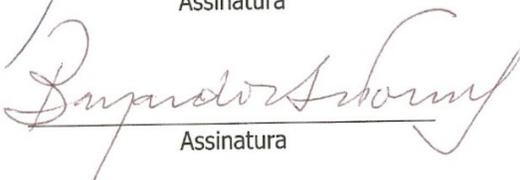
Profa. Dra. Renata Cruz Soares de Azevedo


Assinatura

Profa. Dra. Maria Inês Nogueira


Assinatura

Prof. Dr. Bayardo Baptista Torres


Assinatura

Profa. Dra. Leila Maria Beltramini

Assinatura

Prof. Dr. Guilherme de Andrade Marsom

Assinatura

Prof. Dr. José Camillo Novello

Assinatura

Índice de ilustrações

FIG 1.....	18
FIG 2.....	24
FIG 3.....	25
FIG 4.....	26
FIG 5.....	40
FIG 6.....	41
FIG 7.....	44
FIG 8.....	45
FIG 9.....	48
FIG 10.....	52
FIG 11.....	53
FIG 12.....	55
FIG 13.....	56
FIG 14.....	57
FIG 15.....	57
FIG 16.....	58
FIG 17.....	59
FIG 18.....	60
FIG 19.....	63
FIG 20.....	65
FIG 21.....	65
FIG 22.....	66
FIG 23.....	67
FIG 24.....	68
FIG 25.....	72
FIG 26.....	73
FIG 27.....	74
FIG 28.....	75
FIG 29.....	90
FIG 30.....	94
FIG 31.....	100
FIG 32.....	103

Índice de tabelas

Tabela9.....	263
Tabela10.....	265
Tabela11.....	267
Tabela12.....	269
Tabela13.....	273
Tabela14.....	275
Tabela15.....	279

(..) "Abre a tua mente ao que eu te revelo, e o guarda, pois de nada vale o conhecimento se este não é retido. "(...

Dante Alighieri - Canto V

Sumário

RESUMO.....	8
ABSTRACT.....	9
INTRODUÇÃO.....	10
1.1 JUSTIFICATIVA.....	14
2 O SOFTWARE EDUCACIONAL.....	17
2.1 O SOFTWARE TUTORIAL.....	18
2.2 O SOFTWARE HIPERMÍDIA.....	18
2.3 MODELAGEM COMPUTACIONAL: SIMULAÇÃO.....	19
2.4 ESTADO DA ARTE.....	21
3 BASES BIOLÓGICAS DA DEPENDÊNCIA DE DROGAS.....	26
3.1 UM CIRCUITO PARA A DEPENDÊNCIA.....	29
3.1.1 Córtex pré-frontal.....	29
3.1.2 Sistema de recompensa dopaminérgico.....	30
3.1.3 Um possível Sistema de Anti-Recompensa.....	31
3.2 NEUROCOMPUTAÇÃO E SISTEMA DE RECOMPENSA.....	32
4 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (AI).....	35
4.1 AGENTES INTELIGENTES.....	36
4.2 REDES NEURAIS ARTIFICIAIS.....	37
5 OBJETIVOS.....	44
5.1 Objetivo Geral.....	44
5.2 Objetivos Específicos.....	44
6 MATERIAIS E MÉTODOS.....	45
6.1 DESCRIÇÃO DO MÓDULO DE SIMULAÇÃO.....	46
6.1.1 Estados Mentais.....	48
6.1.2 Simulação das Drogas.....	56
6.1.3 Simulação dos Tratamentos.....	57
6.2 INTERFACE COM O USUÁRIO.....	59
6.2.1 Utilização do Software.....	62
7 VERIFICAÇÃO & VALIDAÇÃO DO MODELO.....	64
8 SUJEITOS DA PESQUISA.....	72
8.1 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....	72
8.2 SUBETAPAS DE UTILIZAÇÃO DO SOFTWARE.....	73
9 AVALIAÇÃO.....	75
9.1 AVALIAÇÃO QUALITATIVA.....	75
9.2 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA.....	83
9.2.1 Ergonomia cognitiva-I(Aplicação fuzzy).....	88
9.2.2 Ergonomia Cognitiva II: Análise de Suporte Conceitual (ASC).....	92
9.3 LIMITAÇÕES E DIREÇÕES FUTURAS.....	103
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	104
CONCLUSÃO.....	108
REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA.....	109
ANEXOS.....	118

RESUMO

Dependência de drogas pode ser caracterizada pela perda do controle em evitar o consumo excessivo da droga e por sua busca compulsiva. Neste trabalho desenvolvemos um simulador com objetivo de recriar um paciente virtual em diferentes estágios de dependência e avaliar o uso do software como potencial ferramenta pedagógica no ensino de fisiologia. Utilizamos uma abordagem conexionista baseada em Redes neurais artificiais e máquinas de estado. O software foi desenvolvido em linguagem de programação Delphi 5 da Borland e conta com uma interface gráfica amigável e recursos hipermídia. Os testes de validação do modelo foram conduzidos simulando-se diferentes cenários de dependência e tratamentos. A análise de variância, entre grupo controle (estado de compulsão) e um fator de três níveis (dosagem medicamentosa e número de sessões psicoterapêuticas), revelou remissão significativa do estado de compulsão ($p < 0,01$) para todos os tratamentos aplicados a partir de doses e quantidades médias. Para avaliar a aplicabilidade do modelo, o programa foi aplicado em turmas de graduação do segundo período dos cursos das áreas de saúde e ciências biológicas da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, sendo avaliado por meio de escalas adaptadas para sistemas fuzzy, análise de conteúdo e suporte conceitual. A integração de simulação dinâmica com hipermídia e inteligência artificial foi capaz de manifestar aspectos comportamentais finos, como tolerância, sensibilização e nível de dependência às drogas de abuso. Fato que revela a potencialidade do uso de softwares de simulação como instrumento eficaz no desenvolvimento de atividades pedagógicas teórico-práticas, com larga possibilidade de serem incorporados ao currículo padrão.

ABSTRACT

Drug addiction can be characterized by loss of control to avoid excessive consumption of drugs. In this work we developed a simulator in order to simulate a virtual patient in different stages of addiction and assess its potential use as a pedagogical tool in teaching physiology. To accomplish this we use a connectionist approach based on artificial neural networks and state machines. The software was developed in a programming language Borland Delphi 5 and accounts as a friendly graphical user interface that makes use of hypermedia resources. Validation tests on the model were performed by simulating different scenarios of dependence and treatment. The analysis of variance between the control group (compulsive mood) and a factor of three levels (dosage of drugs and sessions of psychotherapy), revealed significant remission of the state of compulsion ($p < 0.01$) for all treatments applied, closing the cycle of verification and validation of the software. Thus, to evaluate the applicability of the model, the program was implemented in undergraduate classes of the second cycle of the courses in health's areas and life sciences at the University of Southwest of Bahia, and was assessed using scales adapted to fuzzy systems. The integration of hypermedia with dynamic simulation and artificial intelligence was able to express fine behavioral aspects, such as tolerance, sensitization and level of addiction. This reveals of the potential of the software as a tool for theoretical and practical educational activities and it can be established as another motivating factor in the learning of neuroscience.

INTRODUÇÃO

O homem é o único animal capaz de transmitir formalmente o seu conhecimento. Com esta finalidade vem desenvolvendo ao longo do tempo diversas ferramentas tecnológicas, dentre elas a linguagem falada, que surge como produção humana voltada para o mundo exterior (DAMÁSIO & DAMÁSIO, 2005), nos permitindo, por meio do encadeamento lógico de signos, elaborar e comunicar conceitos cognitivos complexos.

Surgem com a linguagem as sociedades *orais*, nas quais a troca de experiências entre indivíduos passou a depender de eventos que podiam ser inscritos na mente de cada um e socializados através da expressão verbal. Como afirma RAMOS apud LEVY (1995, p.77) “*quase todo o seu edifício cultural está fundado sobre as lembranças dos indivíduos*”. Por esse motivo, o conhecimento encontra-se vinculado ao sentir, fazendo com que a percepção do mundo e sua expressão obedeçam a uma só relação.

Mas, sem dúvida, foi o desenvolvimento da linguagem escrita, talvez nossa mais prodigiosa ferramenta pedagógica, o divisor de águas nesta escalada tecnológica da humanidade. A partir de um conjunto de símbolos grafados, o *alfabeto*, tornou-se possível transcender à memória e, conseqüentemente, nos libertar do tempo. Passado, presente e futuro tornam-se agora amalgamados em uma única estrutura representacional.

Porém, todo esse desenvolvimento tem um preço. O alfabeto se estabelece então como elemento fragmentador dos sentidos, hipertrofiando a visão em detrimento dos demais. A palavra escrita torna-se uma extensão da visão, nutrindo o cérebro com signos a serem decodificados (LEÃO, 1975, p.156).

Com o surgimento da prensa – no ocidente (1455)– estabelece-se as bases tecnológicas da iconografia (ONTORIA et al., 2004, P. 73), que passa a ter no livro a

expressão máxima das ferramentas de transmissão do saber, o que de certa forma perdura até os dias atuais.

Sabemos que todo caminhar da humanidade encontra-se baseado nas relações de comunicação que são estabelecidas por meio dos sentidos. Segundo LEÃO (1975, p.156) apud MacLuhan

Tudo que imaginamos, construímos ou descobrimos resulta de uma elaboração longamente sentida de nossa sensibilidade.

Assim, a tecnologia se torna a expressão fundamental desta elaboração, pois torna a técnica a projeção extensiva de uma função humana.

Esse fato traz implicações pedagógicas importantes, pois a técnica é capaz de promover, além do material, alterações globais no ser humano, de certo que, métodos capazes de permitir uma imersão mais profunda daquele que aprende com o objeto de estudo, adquirem maior potencialidade para favorecer o desenvolvimento pedagógico, uma vez que a técnica pode ser percebida como uma extensão dos nossos sentidos.

De acordo com LEÃO (1975, p. 160), estamos passando, há algum tempo, por uma transformação radical nos processos de comunicação. Saímos da era *mecânica* - da prensa - e entramos na era da eletrônica, que na década de 1970 tinha como carro chefe a TV e suas transmissões via satélite. Contudo, nos dias atuais, graças aos avanços da microeletrônica, esta mídia vem cedendo espaço aos modernos computadores. Conectados em rede, tornaram o mundo definitivamente menor e quase sem fronteiras.

Por fazer uso extensivo de diversas mídias como elementos de comunicação, a inserção do computador no seio social nos possibilitou a tão sonhada reintegração dos sentidos. As informações pululam entre máquinas, codificadas e transmitidas em altíssima velocidade através de cabos e mesmo no vácuo, na forma de radiação eletromagnética.

Estamos agora na era da *informação* e o processamento multimídico reflete bem a necessidade que temos de emitir respostas na mesma velocidade com que nos são solicitadas a cada instante pelas diferentes situações que essa nova sociedade nos impõe. Assim, quanto mais mergulhamos nesse tipo de sociedade, mais rápidas são as demandas por respostas instantâneas e, ao mesmo tempo, superficiais (MORAN et al., 2000, p. 20).

A informação é, sem dúvida, o primeiro passo, a condição necessária, mas não suficiente para se chegar ao conhecimento. Uma vez que, conhecer, não deve ser confundido com a posse de um conjunto de dados (PAIS, 2002, p. 20). A informação deve estar inserida em um contexto social, como parte dos recursos intelectuais e culturais de cada um que se torne disposto a conhecer.

Todo conhecimento teve uma precedência. Mesmo advindo do labor da experiência, o produto final sempre resulta de dados precedentes (PAIS, 2002, p. 19).

Em outras palavras, só aprendemos aquilo que previamente já conhecemos. Esse fato vem reiterar o que Ausubel denominou de *conhecimento significativo*.

“O fator mais importante que influencia a aprendizagem é aquilo que o aluno já sabe; identifique-o e ensine em conformidade (PEREIRA, 2002 apud Ausubel).

Nesse aspecto, os meios digitais constituem-se em matéria prima para a apropriação do conhecimento. Democratizando o acesso à informação e ampliando consideravelmente as experiências individuais (PAIS, 2002). Entretanto, ao mesmo tempo, torna-se um desafio, principalmente para o educador, que deve ser capaz de “filtrar” esse grande volume de informação e contextualizá-lo de acordo com a realidade do educando, levando em consideração que, *ensinar* é um processo social, mas também profundamente pessoal, no qual cada indivíduo desenvolve um estilo próprio de aprender.

De fato, é inegável que a incorporação das novas tecnologias digitais (NTs) vem trazendo significativa contribuição para o processo pedagógico, no que tange principalmente, à otimização da velocidade de aquisição da informação para consolidação do conhecimento e na potencialização e expansão dos meios pelos quais o educador pode passar a instrução (PAIS, 2002).

Porém, a introdução de modernas tecnologias na escola não é garantia, por si só, de melhor aprendizado, visto que não basta apenas ao indivíduo acumular informação na memória. Segundo Piaget (1977, p. 37) "*a primeira tarefa da educação consiste em formar o raciocínio*", enfatizando a criatividade, dando liberdade ao aprendiz de traçar seu próprio caminho a partir da reconstrução e reelaboração de ideias impressas em sua mente pela experiência diária (PAIS, 2002, p. 56).

No tocante à formação do raciocínio e liberdade de experimentação, a introdução de recursos digitais como o computador, mas não apenas ele, tem se tornado uma excelente alternativa ao exercício destas habilidades (LORENZ & EGELHAAF, 2008). A capacidade de poder gerar ambientes virtuais, com cenários de atuação quase que ilimitados confere a esta ferramenta uma vantagem sem precedentes. Pois acima de tudo, pode ser considerada uma plataforma barata e acessível, sob a qual se tornou possível, via programação, desenvolver modelos de extrema complexidade, mesmo para alguns sistemas biológicos que eram considerados impossíveis até então.

Nesse ponto, estudos têm demonstrado que, a utilização de modelos conceituais ou analíticos como ferramenta de ensino, têm se revelado uma ferramenta pedagógica viável, principalmente no âmbito das atividades que envolvem treinamento, como é o caso de aulas práticas voltadas para o desenvolvimento da pesquisa ou instrumentação (McGRATH, KUCERA & SIMITH, 2003). Ao que tudo indica, essa vantagem se torna mais evidente no estudo de sistemas de funcionalidade complexa, como aquelas observadas na fisiologia de organismos vivos. Isto ocorre, em grande parte, devido à possibilidade de

individualização de componentes fisiológicos em níveis mais fundamentais, permitindo a sua visualização em forma de gráficos ou animações e possibilitando o cálculo automático de variáveis derivadas, o que aumenta a interatividade com o usuário e reduz o nível de abstração necessário para a devida compreensão da disciplina (LEONARDI, 2006, Cap. I, p. 2).

1.1 JUSTIFICATIVA

Por ser parte do currículo dos cursos das áreas de ciências biológicas e da saúde, aulas práticas em neurofisiologia objetivam instrumentalizar e demonstrar técnicas desenvolvidas em aulas teóricas. No primeiro caso a principal finalidade é dotar o aluno de habilidades psicomotoras para manusear equipamentos que fazem parte do laboratório. No segundo caso o objetivo principal é ilustrar técnicas já consagradas na literatura, devendo apenas ser seguida por aquele que a executa.

Realizamos nesta sessão uma releitura do panorama das aulas em neurofisiologia, avaliando brevemente limitações e vantagens na adoção de modelos teóricos simulados como recurso pedagógico alternativo. É sabido que em diversas situações a realização de aula ou treinamento pode se tornar inviável por diversas razões, tais como: **i)** a impossibilidade da aquisição de materiais de laboratório e/ou pessoal técnico especializado para operar equipamentos em aulas experimentais. **ii)** o reduzido número de possibilidades de experimentações que podem ser realizados por aula. **iii)** a indisponibilidade de preparações animais para a realização de demonstrações.

Vendo por este ângulo é fundamental situar alternativas contextualizadoras envolvendo o tema em estudo com a realidade do aluno. Dá-lhe participação ativa na elaboração de seus próprios modelos torna-se atribuição vinculada às aulas práticas, como campo de avaliação de representações conceituais.

Assim, parte do nosso esforço neste trabalho focou o desenvolvimento e avaliação do software *Prometheus* (um sistema computacional baseado em inteligência artificial capaz de simular um paciente virtual em diferentes estágios de dependência) e seu potencial uso como ferramenta pedagógica em aulas de neurociências, em nível de graduação. Diversas razões nos remeteram à eleição deste tema como objeto de simulação, dentre as quais poderíamos citar:

- a) A possibilidade de realizar experimentos impossíveis de serem feitos com humanos.
- b) A capacidade de sondar diversas alternativas, de forma quase ilimitada, para avaliar comportamentos alterados pelo uso de drogas e por seus tratamentos.
- c) A disponibilidade de o aluno treinar livremente sua formação conceitual, propondo e executando experimentos sobre um tema altamente abstrato.
- d) Por ser contextualizado e por apresentar a informação por meio de diferentes mídias, o software torna-se uma importante ferramenta na ilustração de aulas teóricas, e não só práticas.
- e) A indisponibilidade de material desse tipo no mercado.

Além do relacionado acima, a dependência de drogas é tratada como um tema transversal pelo Ministério da Educação brasileiro (BRASIL, 1997), o que, de antemão, suscitaria uma maior atenção dispensada ao assunto, principalmente pela oportunidade de explorar a sua vertente social e pedagógica em cursos de graduação. O foco deveria situar-se em aumentar o nível de informação sobre como se dá a instalação dos mecanismos de dependência e, principalmente, sobre formas de tratamento e abordagem do portador do transtorno, com o objetivo de desmistificar alguns conceitos, como o de que o abuso de drogas seria apenas um comportamento autodestrutivo, do qual o indivíduo pode, sempre que quiser, desengajar-se a qualquer momento, por simples ato de voluntariedade.

É importante manter o objetivo no tratamento da dependência como uma desordem médica e comportamental, resultante do constante insulto neurofarmacológico sobre as redes neurais do cérebro (KALIVAS & O'BRIEN, 2008). Vale mencionar ainda que, embora lastreada em raízes mais profundas, como ausência de políticas públicas de inclusão social, por exemplo, muito provavelmente a mola propulsora da ciranda de violência em que mergulhou nossa sociedade acaba sendo gatilhada, direta ou indiretamente por questões relacionadas ao tráfico e consumo de drogas de abuso (MINAYO, 2009).

Intencionamos com este abordagem tornar a complexidade do tema mais “palatável”, e acima de tudo, uma agradável viagem pelos meandros das funções superiores do nosso sistema nervoso central. Porém, não podemos nos esquecer de que simulações são uma espécie de retrato simplificado de um sistema físico real, e por esse motivo devemos tratá-las como tal. Este software, por exemplo, é fruto de um modelo que “imita” o comportamento de um sistema complexo e ainda muito pouco compreendido em sua essência. Tudo o que normalmente vemos é uma manifestação de processos internos ocorrendo em diversas áreas no interior do nosso cérebro. E assim, tudo o que podemos esperar de uma simulação sintética dessa natureza é ver emergir o produto final dessa interação sem buscar replicar os correlatos neurais responsáveis pelo funcionamento de cada estrutura que forma este sistema.

2 O SOFTWARE EDUCACIONAL

De acordo com Oliveira et al. (2001), software educativo é aquele que foi concebido com a finalidade de possibilitar ao aluno uma experiência didática, diferindo do software aplicativo, cuja finalidade é atender a propósitos gerais, tais como: edição de textos, cálculos ou mesmo gerenciamento de banco de dados (OLIVEIRA et al., 2001, p. 73).

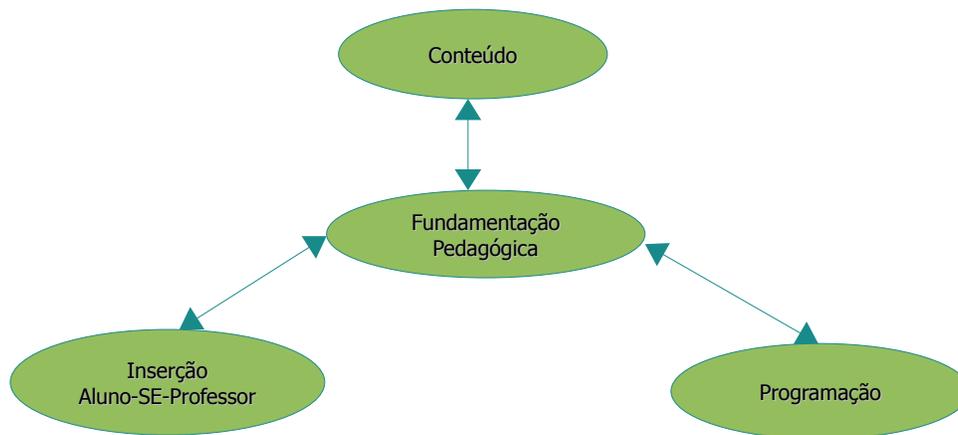


FIG 1: Características do Software Educacional (Adaptado de OLIVEIRA et al., 2001, p.75).

Em conformidade com os autores acima, o software educacional (SE) deve apresentar algumas características que o diferencia do software aplicativo, por exemplo, o SE deve ser estruturado com base em uma orientação pedagógica, ou seja, o que o SE se propõem a ensinar e de que forma o faz. Em segundo lugar, deve proporcionar interatividade – aluno, professor e software -, além de exibir facilidade de uso e adequação aos propósitos didáticos a que fora estabelecido (FIG 1). A seguir realizaremos uma breve descrição dos tipos de SE que utilizaremos em nossa pesquisa:

2.1 O SOFTWARE TUTORIAL

O SE tutorial é centrado na programação. Sua grande vantagem é incentivar a participação do aluno no processo de aprendizagem por meio da proposição de questões, de forma não necessariamente linear. O aluno deve emitir uma resposta que é tratada pelo SE não como erro ou acerto, mas com um lastro que potencializa a superação de conflitos cognitivos. Talvez a limitação mais exacerbada nesse tipo de aplicação seja a impossibilidade de interagir com o usuário além daquilo que se encontra pré-programado.

2.2 O SOFTWARE HIPERMÍDIA

Desde meados dos anos 1940, pesquisadores iniciaram o desenvolvimento de sistemas de armazenamentos de dados e interfaceamento com o usuário, capazes de suportar as formas segundo as quais organizamos nossos pensamentos. Tais esforços, culminaram em 1965, com o surgimento do *hipertexto*, cuja característica é permitir um acesso não-linear, a partir de links, às partes que compõem um documento.

Com o desenvolvimento da microeletrônica, o computador pessoal passou a incorporar o conceito de modularidade, permitindo a integração de periféricos capazes de suportar elementos de áudio, vídeo, animações e textos. A esse tipo de representação dá-se o nome de *multimeios* ou *multimídia*.

O termo *hipermídia* define-se a partir da incorporação do *hipertexto* e da *multimídia* para representar de forma dinâmica e não-linear a informação.

Devido a sua imensa capacidade de apresentação da informação de forma sintética e em múltiplos meios, a *hipermídia* se presta muito bem ao desenvolvimento de interfaces em softwares de cunho educacional. Isto porque, além de prender a atenção do usuário por meio dos recursos audiovisuais, lhe dá

grande liberdade para elaborar seu caminho através do software em função da interatividade intrínseca do programa (ANGELONI et al., 2000).

2.3 MODELAGEM COMPUTACIONAL: SIMULAÇÃO

Simular pode ser definido como experimentar por meio de modelos, seja eles analíticos ou conceituais (PAGANO, 1992, p.44). Ao longo do tempo, simulações têm sido utilizadas, nos mais diversos setores, para avaliar processos ou fenômenos reais, que a princípio seriam inviáveis ou impossíveis de se manipular.

De acordo com Valente (1989) o uso de simulações no contexto educacional permite

[...] A exploração de situações fictícias de situações com risco, como manipulação de substância química ou objetos perigosos, e de situações impossíveis de serem obtidas, como desastres ecológicos.[...]

Além disso, a modelagem computacional privilegia a descoberta e a interatividade. O aluno propõe questões com base em seus próprios conceitos e simplesmente testa suas hipóteses a respeito do mesmo. O que representa um ganho significativo de tempo, pois dá ao aluno a capacidade quase que ilimitada de testar novas situações em períodos relativamente curtos, além disso, reduz custos com material de laboratório e pode ainda, poupar o sacrifício de animais (ANGELONI et al., 2000) que seriam utilizados apenas para fins de demonstração.

De acordo com Borges et al. (1995) apud Papert (1980)

Sistemas computacionais para modelagem podem constituir ambientes de aprendizado poderosos, por envolver o aprendiz no ciclo básico de expressão, avaliação e reflexão sobre o domínio considerado. A exigência do computador pela expressão formal de um modelo leva o aprendiz a definir mais precisamente seu conhecimento sobre o assunto.

Outra grande vantagem desse tipo de SE é permitir ao professor intervir diretamente no processo de aprendizagem no decurso deste, sem visar, como de costume, apenas o resultado final.

Simulações são baseadas em modelos utilizados para interpretar fatos do mundo real, porém, sem necessariamente representar uma cópia fiel do objeto em estudo (SAMPAIO, 1998). Devemos deixar claro, que simulações são um meio pelo qual se chega à representação do modelo. Nesse trabalho, por exemplo, elaboramos uma descrição conceitual de algumas estruturas que fazem parte do sistema nervoso central e seu suporte se deu a partir de um modelo sistêmico baseado em inteligência artificial (IA).

Do ponto de vista da abordagem, simulações podem ser baseadas em roteiros pré-estabelecidos ou modelos matemáticos. Ambos possuindo vantagens e desvantagens.

Simulações fisiológicas baseadas em roteiros possuem o grande diferencial de serem conceitualmente muito mais fáceis de implementar, pois exibem respostas exatamente fiéis ao que se esperava em uma situação real, porém são mais trabalhosas e limitadas, uma vez que, dependendo das variáveis em estudo, torna-se virtualmente impossível prever todas as possibilidades de respostas advindas com a variação de eventos.

Por outro lado, um modelo matemático poderia ser considerado uma tentativa de sistematizar uma determinada situação. Uma busca pela revelação de relações matemáticas intrínsecas a cada problema (NOGUEIRA, MARTINS & BREZIKOFER, 2008). Por essa capacidade, simulações baseadas em modelos matemáticos são capazes de dar conta de um número praticamente infinito de variações de parâmetros. Porém, esbarra no fato de que, para conseguir esse intento, devem recorrer a uma série de simplificações que podem corroer a fidedignidade do modelo e, além disso, há sistemas fisiológicos que se mostram extremamente refratários ao desenvolvimento de relações tratáveis matematicamente. Neste último caso incluem-se modelos fisiológicos que tentam

simular comportamentos, como alterações de humor advindas do uso de drogas, por exemplo.

Uma opção para tentar minimizar o problema seria juntar o que há de melhor entre os dois mundos, criando simulações mais realistas, controladas por roteiros, tendo seus parâmetros gerados a partir de modelos matemáticos. Em nosso software, utilizamos uma abordagem muito semelhante, recorremos a uma entidade matemática conhecida como máquina de estado, baseada em regras definidas para selecionar comportamentos gerados por neurônios artificiais, que em outras palavras, são capazes de originar e reconhecer novos padrões, dando surgimento a uma infinidade de estados com diferenças bastante sutis, tornando o modelo adequado à utilização com fins pedagógicos.

2.4 ESTADO DA ARTE

Apesar do enfoque dado por nós na implementação de simulações a partir de sistemas automatizados como computadores digitais e analógicos; é importante notar que o processo de simulação pode ser adotado sob os mais diversos pontos de vista e implementado por diferentes meios. É comum, por exemplo, a elaboração de simulações por meio de experimentos mentais, por sorteio de eventos probabilísticos como uso de dados ou mesmo encenação teatral, comumente empregada no gerenciamento de crises como provedor de recursos; é comum também, em aplicações clínicas como forma de aprimorar técnicas e mitigar erros (COOPER, 2004; ROBICHAUD & NIMMO, 2007).

Numa abordagem pedagógica na área de neurofisiologia, os primeiros modelos de computador surgiram a partir das equações de Hodking e Hoxley (1952) e focavam o comportamento elétrico do neurônio em nível molecular (LORENZ & EGELHAAF, 2008). Atualmente diversos pacotes de simulação estão disponíveis no mercado. Capazes de rodar sobre diferentes plataformas dão grande versatilidade

ao usuário, pois podem ser utilizados em pesquisas ou com finalidade acadêmica na visualização de processos. Neuron (<http://www.neuron.yale.edu/neuron/>, acessado em 21/11/09), Genesis (<http://genesis-sim.org/GENESIS/>, acessado em 21/11/09) e PDP++(<http://grey.colorado.edu/emergent/>, acessado em 21/11/09) são alguns exemplos dos chamados simuladores realistas, assim denominados porque, apesar de baseados no modelo “íntegro e dispare” proposto por Hodking e Hoxley (1952), são capazes de gerar simulações extremamente eficientes, tendo por base neurônios com propriedades topológicas muito próximas do real.

O fato é que, com o aumento do poder de processamento computacional, além do advento da computação massivamente paralela, tem sido possível desenvolver modelos cada vez mais sofisticados, com o objetivo não só de recriar estruturas, mas sim, permitir a observação de comportamentos de surgimento. A seguir, cito brevemente 3 exemplos do que, sem dúvida, são os maiores e mais audaciosos projetos de simulações computacionais já criados. Todos, em diferentes áreas, mas tendo em comum o fato de serem desenvolvidas por consórcios multinacionais de instituições acadêmicas públicas e privadas; e das somas astronômicas em dinheiro envolvidas:

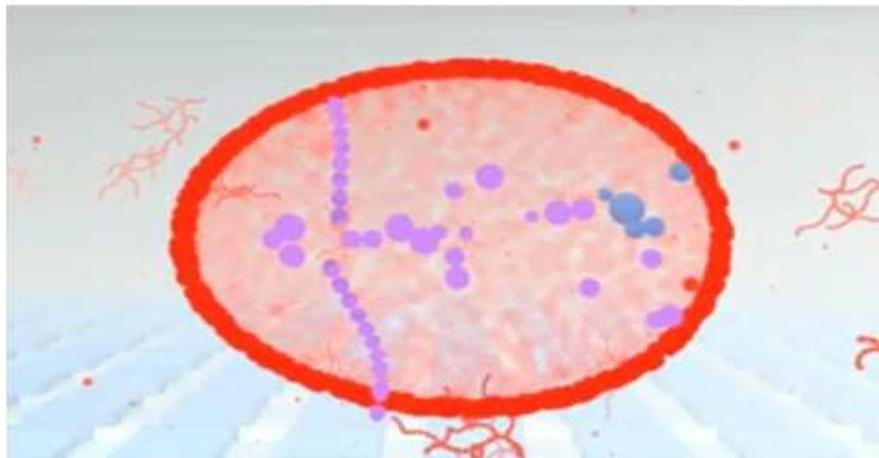


FIG 2: Acima temos imagens de um mar primitivo do projeto EvoGrid obtida do site:(http://www.evogrid.org/index.php/Main_Page. Acessado em 21/11/09.

Projeto EvoGrid: Este estudo é baseado no campo da pesquisa de vida artificial, um trabalho originário das ideias de Stanislaw Ulam e John von Neumann, na década de 1940.

O projeto, iniciado a partir de uma tese de doutorado, já conta com o poder de processamento de mais de 500 mil computadores conectados à internet em todo mundo, cujo objetivo é observar comportamento de auto-organização em uma sopa digital primordial, algo semelhante a um mar primitivo

Projeto Millenium Run: Numa escala de desafios muito próxima aos problemas de visualização e previsões com que se depara a biomedicina, encontram-se campos teóricos da física e da cosmologia. Apesar do forte apelo matemático com que desfrutam essas áreas da ciência, o que torna a modelagem um processo mais intuitivo, há também dificuldades imensas no que concerne à visualização de comportamentos em larga escala dos seus sistemas de observação. O projeto Millenium Run, assim denominado devido à suas dimensões, foi um consórcio formado por entidades acadêmicas, no ano de 2005, com o objetivo de desenvolver simulações computacionais em super computador para entender como a matéria evolui em nosso universo.

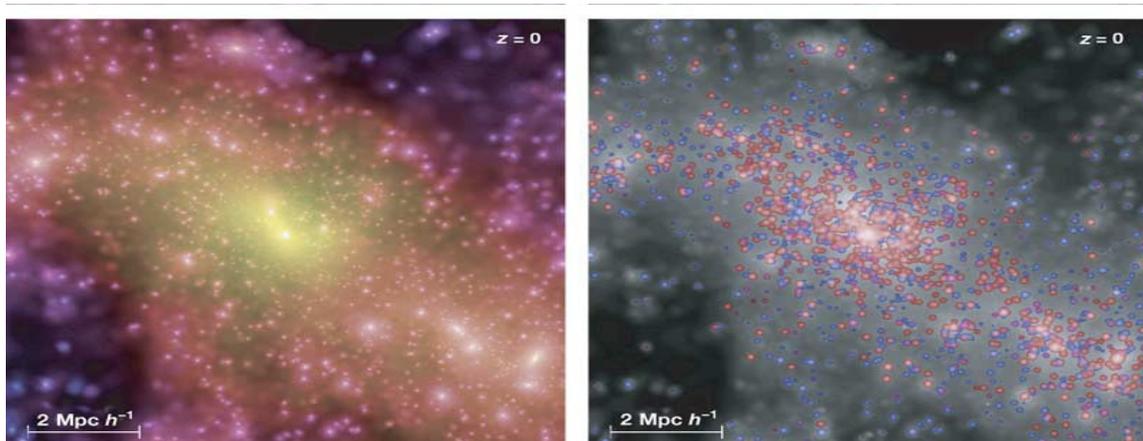


FIG 3: Acima temos imagens de galáxias geradas por simulações em super-computador. Imagens obtidas do site do projeto: <http://www.mpa-garching.mpg.de/galform/virgo/millennium/>. Acessado em 24/11/09.

Com mais de 10 bilhões de partículas, em um cubo de aproximadamente 2 bilhões de anos luz de largura (FIG. 2.4.1) e por meio de leis físicas bem estabelecidas e observações experimentais sólidas, os dados gerados permitiram, até o momento, o desenvolvimento de mais de 48.000 trabalhos científicos, com alguns ainda em produção. Além disso, foi possível observar-se fenômenos até então não previstos, como por exemplo, de que forma buracos negros super massivos são capazes de regular a evolução de galáxias e modular seu próprio crescimento (SPRINGEL, et al. 2005).

Projeto Blue Brain: Nos últimos 10 anos, por meio de técnicas de patch-clamp multineuronal, centenas de milhares de bytes vêm sendo obtidos de fatias corticais do cérebro de ratos. O objetivo? Levantar o maior número possível de informação a respeito da estrutura das microcolunas que compõem o córtex cerebral de mamíferos. Em 2005, foi anunciado o projeto *Blue Brain* sem dúvida alguma o mais ambicioso e ousado projeto de simulação computacional cognitiva que se tem notícia. Intencionou-se reconstituir uma fatia do córtex sensorial de rato adulto em um nível de resolução nunca antes alcançado. Para isso está sendo utilizado o poder brutal de computação de uma máquina capaz de perfazer mais de um quatrilhão de operações de ponto flutuante por segundo (1,14 petaflops, da sigla em inglês).

Os primeiros modelos com aproximadamente 10.000 neurônios já estão funcionando e os pesquisadores estimam chegar a um nível bastante complexo de simulação cerebral na próxima década (MARKRAM, 2006). Complexo o suficiente para permitir a visualização de certos mecanismos por trás de algumas doenças e disfunções, que normalmente são tangíveis apenas por manifestações comportamentais, como o autismo, esquizofrenia e ataques epiléticos, por exemplo. Assim, como o projeto genoma, os dados resultantes estarão disponíveis para utilização via internet, através da qual, será possível também submeter-se experimentos mediante fila de espera (<http://bluebrain.epfl.ch>, acessado em 21/11/09).

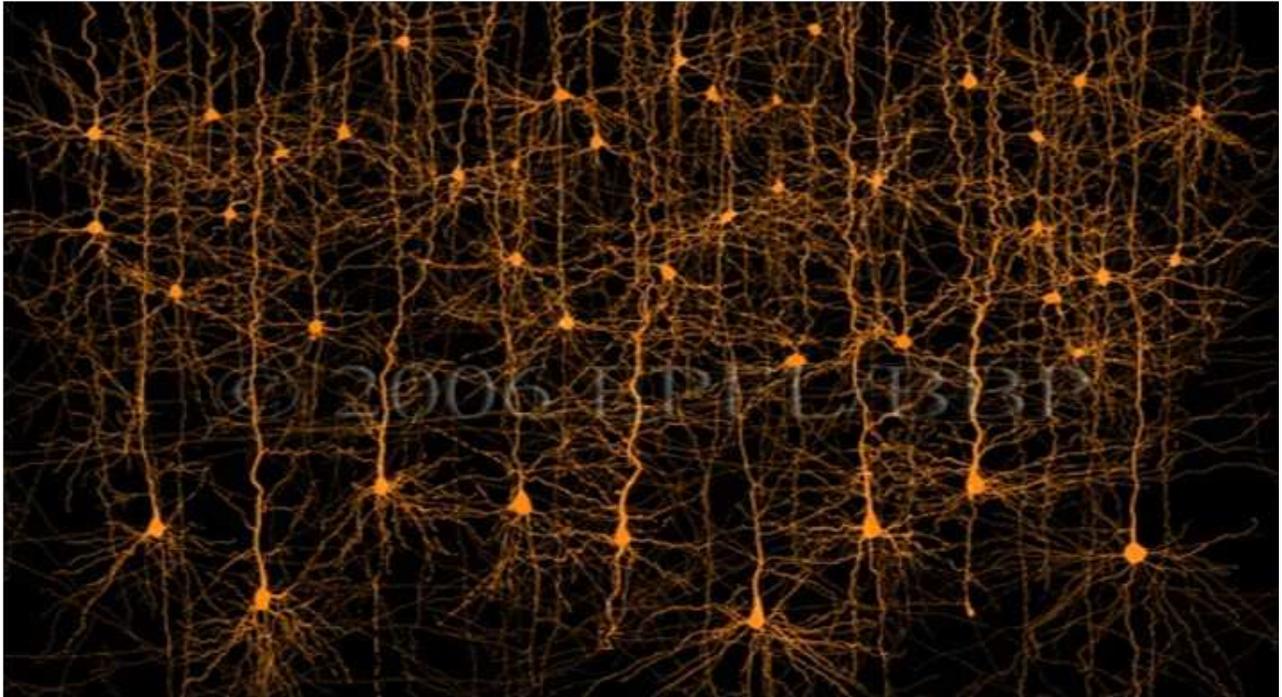


FIG 4: Acima temos uma coluna formada por neurônios piramidais. Imagens obtidas do site:http://mediatheque.epfl.ch/sv/modules.php?include=view_photo.php&file=index&name=gallery&op=modload&id=NeuronsInAColumn1_WM&set_albumName=Blue_brain_project. Acessado em 24/11/09.

Os números realmente impressionam e dão provas de que simulações computacionais estão atingindo um domínio muito além do campo didático ou da mera curiosidade científica.

3 BASES BIOLÓGICAS DA DEPENDÊNCIA DE DROGAS

A dependência de drogas é baseada em alterações patológicas na função cerebral produzida por insultos repetidos sobre a circuitaria neural que controla respostas motivacionais a estímulos relevantes, podendo ser caracterizada pela perda do controle em evitar o consumo excessivo da droga e, também, pela compulsão em buscar e obtê-la independentemente de todas as conseqüências imputadas ao indivíduo (KOOB, 2005; KALIVAS & O'BRIEN, 2008; CHERNG & YU, 2009).

Normalmente o processo de dependência encontra-se vinculado a um mecanismo de reforço negativo, propiciado pelas substâncias de abuso. Essas alterações comportamentais, fruto de um padrão mal adaptativo, comumente levam o dependente a aumentar o consumo da droga (reação conhecida como tolerância), ou a buscá-la compulsivamente para remir os sintomas adversos que a falta da mesma acarreta (LAMBERT & KINSLEY, 2006; KOOB, 2009). Neste último caso temos a síndrome de abstinência que, quando manifestada em conjunto com a tolerância, caracteriza o estado de dependência. (LAMBERT & KINSLEY, 2006; KALIVAS & O'BRIEN, 2008).

O consumo excessivo da droga induz diversas adaptações celulares e moleculares em várias regiões corticais e subcorticais, incluindo área tegmental ventral (ATV) e núcleo acumbente (Nac). Das muitas adaptações compartilhadas entre as áreas, a mais comum seria a indução de potenciação de longa duração ou LTP, da sigla em inglês (BLISS & LOMO, 1973; NESTLER, 2005). A LTP refletiria uma sensibilização à droga, cuja mediação seria determinada pelo aumento da expressão de receptores glutamatérgicos do tipo AMPA, muito provavelmente, via CaMKII (JI et al., 2003; ZHUO, 2009). Por esse motivo é importante destacar o papel da memória no condicionamento eliciado pela exposição contínua a drogas.

Experiências previamente adquiridas formam o arcabouço de toda a nossa base de aprendizado. Assim, a partir do que já foi vivenciado, somos capazes de

projetar o futuro, organizar o presente e ainda, tomar decisões que possam garantir ou otimizar nossa sobrevivência. Todo esse processo é gerenciado em nosso cérebro por meio de uma variedade de sistemas de memórias, dentre os quais poderíamos destacar a memória explícita e a memória implícita emocional. A memória explícita tem sua codificação dependente da formação hipocampal e estaria relacionada à capacidade de emitirmos um julgamento consciente sobre um fato aprendido. Por outro lado o sistema de memória implícita seria responsável pelo colorido emocional que permeia os fatos vividos e, normalmente, são derivados das sensações oriundas do ambiente e do próprio organismo (interocepção). Atualmente um dos sistemas de memória implícita mais bem estudado é o sistema da amígdala, também associado ao medo, cujo papel central está pautado na ativação de respostas comportamentais de cunho vegetativo, como aumento da pressão arterial, da motilidade gastro-intestinal e sudorese (KOOB & LE MOAL, 2001); em todos os casos, comportamentos exacerbados em resposta ao estresse (LEDOUX, 1996). Assim, do ponto de vista do usuário de drogas, a formação hipocampal se encarregaria de codificar explicitamente os detalhes envolvidos no episódio do consumo da substância, como “com quem o indivíduo estava”, “a música do ambiente” e qualquer outra informação ou pista relacionada ao fato. Enquanto isso, o sistema de memória emocional implícito, que tem por base a amígdala e córtex insular, seria responsável por promover alterações fisiológicas que voltariam à tona tão logo o fato fosse recordado (KOOB, 2009). Nesse ponto, diz-se que o dependente está *sensibilizado* à droga, uma vez que o contato com uma simples pista durante períodos de abstinência é suficiente para induzi-lo à busca da substância (KOOB & LE MOAL, 2005).

É interessante notar que ambos os sistemas trabalham paralelamente e de forma discreta, porém a ativação concomitante dos dois nos faz ter uma impressão única do evento ocorrido. O fato é que, a memória emocional implícita é inteiramente inconsciente e está além do nosso controle. Em grande parte, isso é devido à elevada densidade de fibras que trafegam da amígdala ao córtex pré-frontal, se comparada às fibras corticais que fazem o trajeto inverso (LEDOUX, 1996

KOOB, 2009). No tocante ao mecanismo de dependência, deve-se acrescentar também um quadro de hipofrontalidade¹ para situações que não estão relacionadas com o uso da droga, evidenciando-se uma baixa ativação cortical pré-frontal e, conseqüente, perda da capacidade de inibir a atividade exacerbada no prosencéfalo basal (NESTLER, 2005; KALIVAS & VOLKOW, 2005; KOOB & LE MOAL, 2005).

Se considerarmos que os córtices pré-frontais, como o dorsolateral e orbitofrontal, desempenham papel de extrema importância no controle volitivo e impulsividade, faz sentido imaginar por que a ânsia, associada à compulsão pela busca da droga, se torna um processo tão contumaz a ponto do dependente não mensurar conseqüências para obter uma simples dose que seja da substância (ARON & PAULUS, 2007).

Diversos experimentos realizados em modelo animal humano e não humano têm permitido compreender e mapear os desequilíbrios neuroquímicos nas diversas redes neurais envolvidas no processo de dependência de drogas. A circuitaria neuronal por trás deste mecanismo evolui em nosso cérebro muito antes do surgimento do que chamamos de consciência (LAMBERT & KINSLEY, 2006), uma vez que partilhamos essas mesmas redes com todos os demais mamíferos e, em contrapartida, as utilizamos como mecanismo reforçador de comportamentos essenciais à conservação da espécie e do próprio organismo.

Muito embora ainda não seja possível estabelecer um mapa completo das alterações morfofuncionais que ocorrem nas diversas áreas cerebrais, atualmente é ponto pacífico que além das regiões tradicionalmente implicadas nos mecanismos de recompensa, como sistema límbico, outras estruturas como córtex insular, cíngulo e amígdala estendida também têm ganhado papel de destaque na compreensão dos mecanismos de dependência. A elaboração de um circuito mais amplo e suas alterações funcionais é o ponto a ser focado nas próximas seções.

1 Hipofrontalidade pode ser definida como uma redução motivacional a recompensas naturais e hipersensibilidade a substância de abuso.

3.1 UM CIRCUITO PARA A DEPENDÊNCIA

3.1.1 Córtex pré-frontal

O córtex pré-frontal é organizado por áreas hierarquicamente distribuídas e responsáveis pelos grandes esquemas de ação relacionados à adaptabilidade do organismo a seu ambiente. O que corresponde, por exemplo, ao controle e modulação da musculatura esquelética, expressão do comportamento emocional e processos cognitivos (FUSTER, 2001; ARON & PAULUS, 2007).

Com exceção de parte da memória operacional ou executiva, nenhuma das funções cognitivas relacionadas acima se encontra localizada no interior das redes neurais do córtex pré-frontal. Poderíamos dizer, de forma geral, que o córtex pré-frontal desempenha um papel de coordenar temporalmente a atividade das demais estruturas, processo às vezes denominado de contingência temporal que, como o próprio nome afirma, tem o intuito de orientar o organismo em situações de tomada de decisão (KNUTSON, WOOD & GRAFM, 2004; SIGALA, 2009). A região dorsolateral do córtex pré-frontal é a principal estrutura envolvida neste processo, mas não é a única, a porção ventral ou orbital do córtex pré-frontal assiste diretamente diversas atividades cognitivas, principalmente aquelas relacionadas aos mecanismos emocionais.

Para explicar o mecanismo de integração das áreas pré-frontais com as demais regiões corticais, postulou-se o conceito de reverberação circular, no qual a atividade elétrica nas redes neurais envolvidas seria resultante de uma ativação contínua –circular-, sustentada por mecanismos atencionais mantidos pelas características de ativação do estímulo (ARTCHAKOV, 2009; SIGALA, 2009).

Do ponto de vista histológico o córtex pré-frontal é constituído por seis camadas de células, sendo que um tipo específico, denominado neurônio piramidal seria dotado de um atributo peculiar, estas células emitem colaterais dos seus axônios de volta para o próprio corpo celular, fazendo com que, uma vez ativadas, permaneçam reverberando mesmo na ausência do estímulo que as ativou. Esta

propriedade, também conhecida como biestabilidade, tem caráter vital no funcionamento da memória operacional e, conseqüentemente, na manutenção de processos atencionais sustentados (DURSTEWITZ, SEAMANS & SEJNOWSKI, 2000; DREHER, GUIGON & BURNOD, 2002). Vale destacar, que a circuitaria estriatal desempenha um papel de cunho crítico sobre as redes neurais corticais atuando como uma espécie de marcapasso no processo de reverberação, reiniciando a circuitaria pré-frontal a intervalos regulares de acordo com a saliência do estímulo (DREHER, GUIGON & BURNOD, 2002).

3.1.2 Sistema de recompensa dopaminérgico

Há tempos estudiosos se perguntam acerca do verdadeiro papel da dopamina na codificação de recompensas. Ao que tudo indica, a ativação fásica de neurônios dopaminérgicos parece estar mais associada à detecção de estímulos novos e intensos do que ao mero reconhecimento de estímulos gerados por reforços positivos.

Além disso, neurônios dopaminérgicos não parecem ser capazes de discriminar entre modalidades de estímulos diferentes. Porém, são suficientemente competentes para discernir entre estímulos neutros e aqueles capazes de provocar reforço positivo, exibindo resposta de ativação gradualmente decrescente a estímulos de natureza aversiva.

Postula-se que a dopamina desempenhe o papel de sinalizar para o prosencéfalo basal e córtices pré-frontais alterações na predição de recompensas esperadas em relação à recompensas obtidas (AHAMED, 2004; GUTKIN, DEHAENE & CHANGEUX, 2006). Assim, a dopamina não produziria um estado de hedonismo pelo simples fato de ser liberada nas sinapses. De acordo com esse modelo, baseado em diferenças temporais (SCHULTZ, 1998; SCHULTZ, 2002), células dopaminérgicas na área tegmental ventral disparariam fortemente em resposta a uma recompensa

surpresa (erro > 0) diminuindo gradativamente a sua atividade à medida que a recompensa tornar-se-ia previsível (erro = 0); indicando que o animal aprendeu a antecipar a ocorrência da mesma. Este mecanismo poderia objetivar a redução de sobrecarga da memória por meio da limitação de redundâncias, bem como, permitiria a avaliação e valorização de novas ações capazes de levar à recompensas maiores, fato crucial para a motivação e o aprendizado, sugerindo que a ação do sistema de recompensa não evoluiu para detectar atividades meramente prazerosas, como há muito se advoga, mas principalmente, sinalizar estímulos salientes associados a algum tipo de expectativa (SHULTZ, 2002).

3.1.3 Um possível Sistema de Anti-Recompensa

Existe indicação de que o processo de aprendizado aversivo se dê de forma semelhante ao que ocorre no reforço positivo mediado pelo sistema dopaminérgico mesencefálico. Informações a respeito do estado interoceptivo (percepção interna do corpo), processado na insula anterior, se projetariam diretamente para o córtex cingulado anterior (região reconhecidamente associada ao componente emocional do sistema motor), que por sua vez, geraria um sinal de erro pronunciado (disparo fásico de neurônios insulares), colocando o indivíduo em um estado emocional de alerta. Assim, esta ansiedade seria equivalente a uma quebra de homeostase gerada por uma percepção distorcida dos estados internos do organismo (BOLLA et al., 2003).

Alterações nos estados internos poderiam então ser computadas no córtex insular anterior de maneira que, indivíduos ansiosos manteriam uma linha de base interoceptiva normal, porém exacerbariam na previsão de futuros estados interoceptivos. Este fato corrobora o modelo alostático de dependência de drogas proposto por Koob e Le Moal (KOOB, 2005; KOOB & LE MOAL, 2008; KOOB, 2009), no qual a compulsão intensa vivenciado pelo indivíduo, durante crises de abstinência

ao consumo de drogas, poderia ser resultante de um desequilíbrio homeostático, cujo papel seria o de remir os sintomas aversivos da crise por meio do reforço negativo.

3.2 NEUROCOMPUTAÇÃO E SISTEMA DE RECOMPENSA

Estudiosos têm desenvolvido modelos nos quais se postula que o dependente toma decisões na tentativa de maximizar futuras recompensas por meio da auto-administração de drogas. Atualmente não existe um consenso acerca de modelos descrevendo a dependência de drogas, pois nenhum deles é capaz de suportar os diversos aspectos comportamentais manifestados pela síndrome (GUTKIN, DEHAENE & CHANGEUX, 2006).

Devido à natureza híbrida do nosso trabalho, envolvendo o aspecto neurocomputacional e neurofisiológico, tornou-se necessário uma elaboração mais aprofundada das duas principais vertentes que tentam fundamentar os mecanismos por trás da dependência de drogas.

A primeira delas, baseada na teoria do processo oponente (PO) de Solomon e Corbits (1978), foi recentemente reformulada por Koob e Le Moal (2001) com o intuito de introduzir o componente do estresse para explicar a transição do hedonismo ao estado de dependência.

De acordo com este modelo, conhecido como hipótese alostática, a transição para o estado de auto-administração da droga seria resultante de uma redução crônica da responsividade do sistema de recompensa cerebral (circuitaria dopaminérgica estriatal), como uma consequência da hiperativação do sistema de anti-recompensa e do eixo HPA (sistema do estresse), induzida pelo consumo excessivo da droga. Animais livremente expostos à substância desenvolveriam um aumento gradual do limiar (set point, da sigla em inglês) do sistema de recompensa. Este limiar tenderia a retornar lentamente à linha de base, como uma reação

contrária (alostase) do sistema de anti-recompensa (processo oponente). Entretanto, o período de retorno vai se estendendo gradualmente na medida em que a exposição à droga se torna crônica. Dessa forma, durante períodos de abstinência, a atividade do sistema de anti-recompensa ainda estaria elevada, fato que desencadearia o componente emocional aversivo experimentado pelo indivíduo neste período. A droga, por sua vez, agiria como elemento reforçador negativo, contrabalançando a anedonia e, conseqüentemente, mitigando o efeito da ansiedade (KOOB & Le MOAL, 2001).

Ainda, de acordo como o modelo, a transição do nível de simples consumo para a compulsão parece ocorrer de forma abrupta, to tipo "tudo ou nada" (KOOB, 2003; AHAMED & KOOB, 2005; AHMED, 2005; KOOB, 2009).

A segunda corrente baseia-se no modelo de diferença temporal, uma variação dinâmica do algoritmo de Rescorla-Wagner (SHULTZ, 1998), Eq. 3.4-1 implementado por Sutton e Barto (SUTTON & BARTO, 1998) e tem como principal meta a ideia de que, seria possível simular o tipo de computação realizada pelo sistema de recompensa por meio de um algoritmo de predição de erro. Na equação abaixo temos o modelo que descreve a força de associação V do estímulo não condicionado com o estímulo condicionado. λ representa a máxima força de associação entre estímulos. α e β correspondem às taxas de aprendizado envolvendo os mesmos.

$$\Delta V = \alpha\beta (\lambda - V) \quad 3.4-1$$

Este modelo, defendido por alguns pesquisadores (AHAMED, 2004) é uma extensão direta do algoritmo de aprendizado por reforço de diferença temporal (TDRL da sigla em inglês), cuja afirmação é de que o sinal de resposta dopaminérgica a recompensas naturais tende a zero à medida que o animal aprende a antecipar a recompensa.

Em condições normais, durante a fase de aprendizado neurônios

dopaminérgicos disparariam intensamente e de forma sincronizada com o estímulo não-condicionado (neste caso uma recompensa natural), após a qual, o erro de predição tenderia a zero, passando o estímulo a ser virtualmente ignorado (DAWA et al, 2006). Entretanto, em situações envolvendo uso de drogas de abuso como a cocaína, por exemplo, a droga atuaria como agente que desequilibra o processo de tomada de decisão por meio da alteração da circuitaria neural responsável pelo aprendizado. Assim, seria gerada uma falsa predição de recompensa, que impediria a correção do erro durante este processo e, neste caso, nunca tenderia a zero (SCHULTZ, 2002; AHAMED, 2004).

Dessa forma a atividade dopaminérgica, que refletiria uma expectativa baseada em um relógio interno, capaz de mapear o momento preciso da recompensa, tornar-se-ia então usurpado pela droga, deixando o organismo impossibilitado de aprender (AHAMED, 2004).

Como vimos, ainda não há um retrato bem estabelecido sobre qual das teorias seria uma plataforma ideal para o exercício da modelagem de um sistema de dependência de drogas.

De certo, simular quantitativamente o funcionamento do sistema nervoso do ponto de vista da dependência e, em diversas escalas, constitui-se ainda numa tarefa de complexidade descomunal.

Por outro lado, há estudos demonstrando que modelos computacionais podem ser trabalhados a partir de uma abordagem sintética ou semi-analítica, na qual estruturas neurais podem ser elaboradas em um nível de abstração capaz de realizar uma função computacional, que imite o sistema nervoso, sendo o comportamento emergente deste processo comparado ao do sistema fisiológico real (O'REILLY, 2006; BOBASHEV, COSTENBADER & GUTKIN, 2007).

Por todos os motivos expostos, nos limitamos ao desenvolvimento de um simulador didático, baseando-nos em uma abordagem reducionista do modelo alostático de dependência de drogas proposto por Koob (KOOB & Le MOAL, 2001;

AHAMED & KOOB, 2005; AHMED, 2005 KOOB, 2009). Nosso intuito foi reproduzir alguns aspectos comportamentais de um paciente virtual dependente de drogas por meio de uma interface mais amigável, que permitisse o acompanhamento do quadro do paciente (agente inteligente) ao longo do experimento.

Para suportar a complexidade computacional de recriar comportamentos relacionados aos mecanismos de dependência foi necessário dotar nosso agente com uma forma adequada de representação do conhecimento adquirido, baseando-nos para isso, em uma abordagem conexionista da inteligência artificial, implementada por meio de redes neurais artificiais (RNA), conforme veremos na seção 6.1.

4 INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL (AI)

Inteligência Artificial (IA) pode ser considerado um campo multidisciplinar que busca compreender a inteligência humana e imitar seu comportamento por meio de modelos com o objetivo prático de simulá-la (FERNANDES, 2005). Porém, para alguns autores, a IA é um ramo direto da ciência da computação voltado para o desenvolvimento de computadores inteligentes, capazes de exibir comportamentos cognitivos complexos, como perceber, raciocinar e interagir com o seu meio (FERNANDES apud Feigenbaum, 2005).

A gênese da IA se deu por volta da década de 1940, por meio dos estudos pioneiros desenvolvidos por McCulloch, Pitts, Rosenblatt e outros, que juntos elaboraram os primeiros modelos matemáticos de neurônios integrados em redes neurais artificiais (BASHEER & HAJMEER, 2000; MORENO & MORENO, 2006, BROWNE & SUN, 2007). Essa abordagem é denominada **conexionista** ou **biológica**, pois se inspira em modelos biológicos para criar suas representações do conhecimento e contrasta

com a abordagem **simbolista**, que acredita não ser necessário o conhecimento dos mecanismos subjacentes ao fenômeno da inteligência para ser capaz de simular o comportamento inteligente humano (ABRAHAM, 2004; LWDWIG Jr. & MONTGOMERY, 2007). Com efeito, um sistema dotado de inteligência deve possuir três elementos básicos, a saber: **conhecimento**, **raciocínio** e **aprendizado** (TUYLS & PARSONS, 2007). O primeiro impõe ao sistema a faculdade de representar, de alguma forma, o seu conhecimento sobre o objeto. Normalmente, essa representação é constituída por uma base de dados ou lista encadeado de símbolos e regras, que devem fazer parte do repertório semântico do sistema. O raciocínio, em poucas palavras, pode ser entendido como a capacidade do sistema de realizar buscas no conjunto de conhecimentos (espaço de ações), com o intuito de resolver um problema. Por fim, o aprendizado, nas palavras de LWDWIG Jr. & MONTGOMERY (2007), estaria relacionado à habilidade do sistema de “generalizar, induzir, fazer analogias e receber instrução”. Devido à multiplicidade de conceito abrigados pela IA e à escassez de consenso, em grande parte, influenciada pela complexidade de cada tema, fomos obrigados neste trabalho a introduzir o conceito de **Agente Inteligente** (AGL), que doravante abrigará a noção de sistema e todo o espaço de ação sobre o qual atua para modificar o seu meio.

4.1 AGENTES INTELIGENTES

Alguns autores propõem uma definição relativamente abrangente para o conceito de agente. Por exemplo, para FERNANDES (apud, COSTA, 1999), um agente pode ser definido como sendo:

(...) entidades de software funcionando continuamente e de forma autônoma em uma ambiente particular, frequentemente habitado por outros agentes e processos.

Neste trabalho o conceito de agente foi estruturado a partir da concepção psicológica de estados mentais, que leva em consideração diversos aspectos, como crenças, raciocínio e compromissos. A observação desse paradigma se faz necessária uma vez que o agente, em nosso software, deverá desenvolver habilidades capazes de simular um paciente virtual, que empregará sensores, para capturar informações do meio; uma base de conhecimento para armazenar o conhecimento adquirido; um motor de inferência, baseado em redes neurais artificiais e atuadores, que juntos, serão responsáveis pela visualização e adaptação às diversas solicitações exigidas pelo meio.

Para dar conta da complexidade computacional de recriar comportamentos relacionados aos mecanismos de dependência, foi necessário dotar o agente com uma forma adequada de representação do conhecimento adquirido. Assim, optamos pela abordagem conexionista, implementada a partir de redes neurais artificiais, cujo conhecimento pode ser armazenado na forma de combinações ponderais estabelecidas nas “sinapses”.

4.2 REDES NEURAIIS ARTIFICIAIS

Redes Neurais Artificiais (RNA) são um dos vários métodos empregados pela inteligência artificial para a solução de problemas. Com esta finalidade utilizam procedimentos computacionais que imitam o funcionamento do cérebro humano, adquirindo conhecimento por meio da experiência.

Assim como os sistemas biológicos, RNAs são implementadas a partir de unidades básicas chamadas neurônios FIG. 5. Contudo, devemos deixar claro que um neurônio artificial corresponde a um construto matemático capaz de se conectar a diversos outros e, em conjunto, trabalhar paralelamente, de forma massiva, como um grande processador (BASHEER & HAJMEER, 2000).

Conforme pode ser observado na figura abaixo, o modelo matemático do

neurônio artificial é constituído por um conjunto de n terminais de entrada, simbolizados por x_0, x_1, \dots, x_n e conectados sinapticamente ao corpo celular artificial por meio de elementos numéricos, que podem assumir valores positivos ou negativos. Então, cada entrada é ponderada com um valor numérico que representa a sua força na conexão sináptica. Cada ponderação é então somada espacialmente para gerar uma única saída que pode ser excitatória (sinal positivo) ou inibitória (sinal negativo).



FIG 5: Esquema comparativo ilustrando um neurônio biológico e outro artificial (direita) do tipo McCulloch e Pitts.

A saída do neurônio é definida por seu valor de ativação, calculado conforma a equação 4.2-1:

$$v_j = \sum_{i=0}^{n-1} w_{ij} x_i + b \quad 4.2-1$$

v_j representa o valor de ativação do neurônio de saída j . w_{ij} corresponde aos pesos sinápticos dos neurônios i e j , que serão ponderados com os valores de entrada x_i . Esse resultado pode ainda ser somado a uma constante aditiva (b), também conhecida como bias. E tem por função deslocar o centro da curva para valores mais positivos ou negativos FIG. 6.

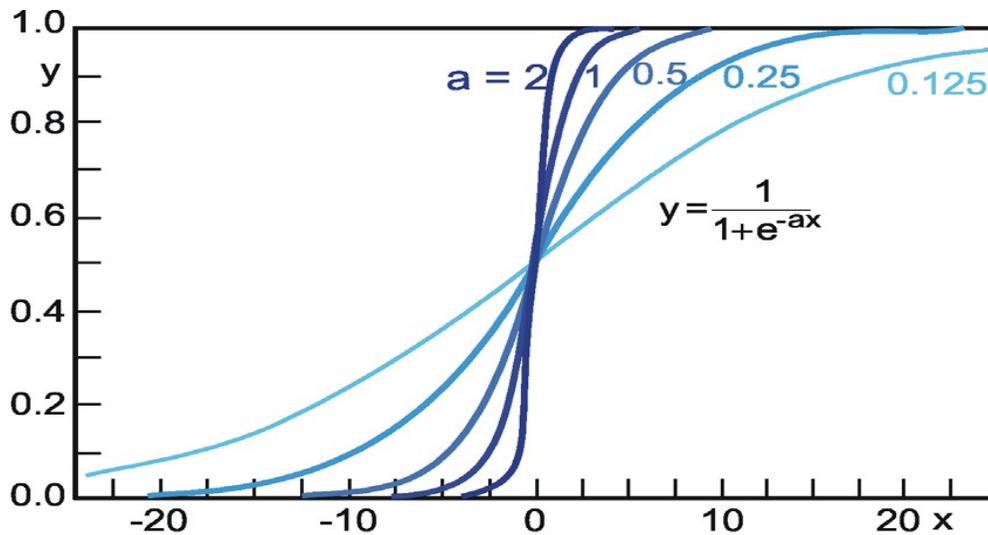


FIG 6: Acima, temos a função sigmoide cujo parâmetro a , altera o limiar de disparo neuronal, também conhecido como regra de ativação. Aumentando-se o seu valor chega-se à função de transferência limiar, curva representada em azul escuro. Adaptado de CRUSE, 2009.

A saída u fica então condicionada a um limiar (*threshold*) obedecendo à seguinte relação:

$$f(x) = \begin{cases} 1 & \text{se } v \geq 0 \\ 0 & \text{se } v < 0 \end{cases} \quad 4.2-2$$

esses valores são comparados com o limiar de excitação do neurônio e , dessa forma, apresentados a uma função de transferência que pode ser, dentre os vários tipos: **limiar**, **sigmóide**, **tangente hiperbólica**, dentre outras.

Normalmente utiliza-se uma função do tipo não linear **sigmóide**, como a descrita pela equação abaixo:

$$f(v) = \frac{1}{1 + e^{(-av)}} \quad 4.2-3$$

o parâmetro a é utilizado para controlar a inclinação da curva, permitindo assim, que o neurônio possa disparar de forma abrupta ou lentamente. Esse mecanismo é importante, pois permite o controle da hiperpolarização do neurônio, de maneira

que, quanto mais suave a inclinação, maior o limiar de disparo. Em um neurônio biológico esse processo seria análogo ao que se obtém com o uso de sedativos, deslocando o limiar de excitabilidade neuronal.

Redes neurais aprendem por meio de exemplos. Assim, para solucionar um problema proposto, uma rede neural precisa passar por um período de treinamento no qual ocorre o aprendizado, que pode ser do tipo **supervisionado**, **não-supervisionado** e por **reforço**.

- **Aprendizado Supervisionado**: utiliza um agente externo (memória ou estímulo não condicionado) que indica à rede a resposta desejada, para que essa possa compará-la com a resposta obtida (FERNANDES, 2005, p. 63).
- **Aprendizado Não Supervisionado** (auto-organização): não conta com um agente externo como indicador da resposta desejada. Ao contrário, vale-se da similaridade entre estímulos para definir um padrão de saída (FERNANDES, 2005, p. 63).
- **Aprendizado por Reforço** este sistema conta com a presença de um crítico, que avalia a resposta fornecida pela rede a partir de uma política própria, que pode ser, por exemplo, uma recompensa ou punição. Este resultado é passado a um ator que executará determinada ação (FERNANDES, 2005, p. 63).

Conforme visto anteriormente, uma rede neural aprende por meio de sucessivas iterações, ajustando seus parâmetros com o intuito de minimizar o erro entre a saída apresentada pela rede e a saída desejada.

Atualmente existem diversos algoritmos utilizados para se efetuar o treinamento de redes neurais, como a regra delta e a regra delta generalizada, também conhecida como retropropagação. Aqui, descreveremos apenas sucintamente a **Regra Delta** ou aprendizado por correção de erros, aplicado em redes do tipo **perceptrons**.

O processo de correção de erro efetuado por uma rede neural do tipo perceptron consiste na comparação sucessiva entre os valores de saída que se deseja obter $d(j)$ e os valores de saída realmente obtidos pela rede $y(j)$.

$$E(j) = d(j) - y(j) \quad 4.2-4$$

Sendo o erro médio para todos os neurônios da camada de saída dado por:

$$\varepsilon_T = \sum_{T=0}^n \frac{|E_j|}{n} \quad 4.2-5$$

ε corresponde à média total dos erros que normalmente vai sendo minimizado durante iterações sucessivas. Esse valor é utilizado na equação abaixo para modificar a força das conexões sinápticas, que de forma parecida com os sistemas biológicos torna-se constante na medida em que a tarefa é aprendida.

$$\Delta w_{(t+1)} = w_{(t)} + \eta E(x_i - y_{ij}) \quad 4.2-6$$

Na equação acima Δw corresponde ao valor de ajuste a ser incrementado no peso sináptico. η determina a taxa de aprendizado (variando entre 0 e 1), x e y correspondem à diferença entre o obtido e o esperado respectivamente.

Apesar da sua simplicidade e robustez, perceptrons limitam-se apenas à resolução de problemas linearmente separáveis, pois não possuem mais do que duas camadas de neurônios (entrada e saída).

Em nosso modelo fizemos uso de um tipo de rede mais complexa do que os perceptrons, conhecidas como multicamadas. Redes neurais multi-camadas ou mlp (da sigla em inglês) são caracterizadas por apresentarem pelo menos uma camada

intermediária entre os neurônios de entrada e saída. Este construto utiliza um algoritmo de retropropagação de erros em direção aos neurônios da camada de entrada (WERBOS, 1990; GARDNER & DORLINGIN, 1998).

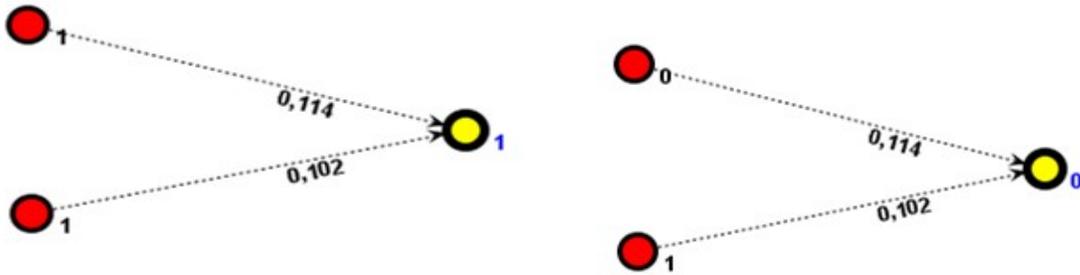


FIG 7: Acima, temos o diagrama esquemático de um perceptron sendo empregado para a resolução de um problema matemático do tipo AND. Conforme podemos observar, o fato de contar apenas com duas camadas torna este tipo de rede se torna bastante limitado, podendo apenas ser empregado em situações nas quais as variáveis são linearmente separáveis.

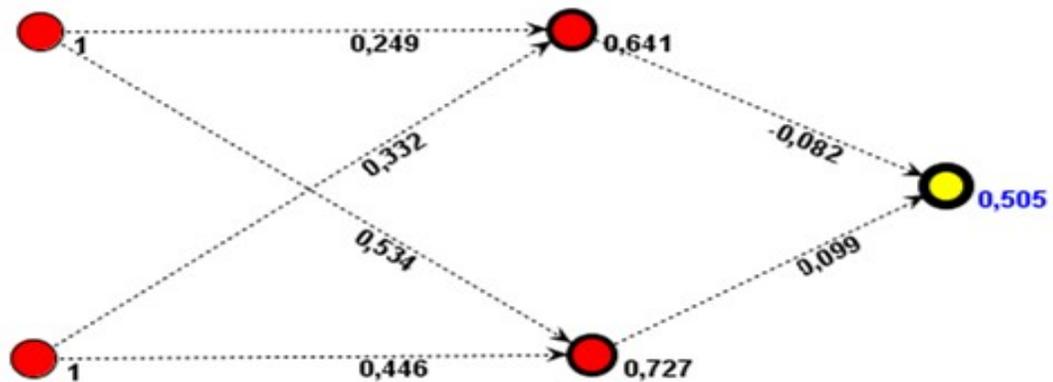


FIG 8: Na figura acima temos o diagrama de uma rede mlp com suas respectivas camadas, da esquerda para a direita: entrada, intermediária ou oculta e saída.

Na figura acima é possível ver uma rede mlp em ação na resolução de um problema matemático simples, conhecido como OU exclusivo ou XOR. Neste

problema o vetor [1 1] apresentado como padrão de entrada deve ter saída muito próxima de **0**, em nosso exemplo a saída foi **0,505**.

É importante salientar que o **0** corresponde ao valor alvo a ser atingido pela rede. Para isso, os pesos sinápticos (valores decimais entre os neurônios, FIG. 8) devem ser ajustados utilizando-se o algoritmo de retropropagação, para que a cada iteração ou sessão de aprendizado, a diferença entre o valor obtido (**0,505**) e o valor desejado (**0,000**) seja a menor possível. Assim, fala-se em minimização do erro quadrático médio, pois a cada iteração a diferença tende a se reduzir. Por fazer uso desse mecanismo de comparação, este tipo de treinamento é chamado de supervisionado (Basheer & Hajmeer, 2000).

Redes mlp são extremamente eficientes na resolução de problemas não lineares de diversas categorias, como classificação, reconhecimento de padrões, predição e aproximação de funções (Basheer & Hajmeer, 2000). Porém, quando comparamos RNA's a sistemas neurológicos, diversas limitações devem ser manifestadas, dentre as quais o fato de que RNA's são uma entidade matemática abstrata, de maneira que, seus mecanismos estruturais e de funcionamento não podem ser considerados perfeitamente análogos às redes biológicas. Em nosso modelo, por exemplo, utilizamos uma rede mlp (o cérebro do paciente virtual) explorando a sua capacidade excepcional de reconhecer padrões para detectar e associar as entradas fornecidas pelo usuário, comparando-as com sua base interna de conhecimento (memória), para responder de forma adequada às situações solicitadas por seu ambiente.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Desenvolver um modelo dinâmico computacional de dependência de drogas, baseado em redes neurais artificiais, bem como avaliar a sua eficácia do ponto de vista neurofisiológico e como instrumento pedagógico em aulas práticas de neurofisiologia.

5.2 Objetivos Específicos

- Determinar um número mínimo de estruturas neurais envolvidas no mecanismo de busca e recompensa de drogas, afim de que possam ser modelados por meio de redes neurais artificiais.
- Estabelecer uma correlação de cada estrutura neural com os principais parâmetros fisiológicos. Esse processo foi implementado por meio de dados consolidados na literatura.
- Afim de que possa ser utilizado por terceiros como ferramenta didática, o desenvolvimento do sistema foi feito em concordância com o modelo interacionista de desenvolvimento de software educacional, levando em consideração também, os princípios da ergonomia cognitiva.
- Apresentar ao professor uma nova abordagem na elaboração de aulas práticas de neurofisiologia, tendo por base a resolução de problemas, auxiliada pela construção de modelos elaborados no computador e, para o aluno, propiciar o aprimoramento de competências em organizar e gerir o seu próprio processo de aprendizagem, baseado em novas tecnologias.

6 MATERIAIS E MÉTODOS

Aqui, faremos uma descrição das etapas que fundamentaram o desenvolvimento deste trabalho, bem como os procedimentos e métodos que foram utilizados para instrumentalizar nossa pesquisa. Destacaremos também os aspectos de cunho pedagógicos que nortearam a elaboração do modelo computacional.

Tendo por base o mecanismo de dependência de drogas proposto por Koob e Le Moal (2001); KOOB (2008); KOOB (2009) e os estudos desenvolvidos por KALIVAS & O'BRIEN, (2008) e KALIVAS & VOLKOW (2005), implementamos o nosso software a partir de dois módulos interconectados. Um de simulação e outro de interfaceamento com o usuário e hipermídia FIG. 9.

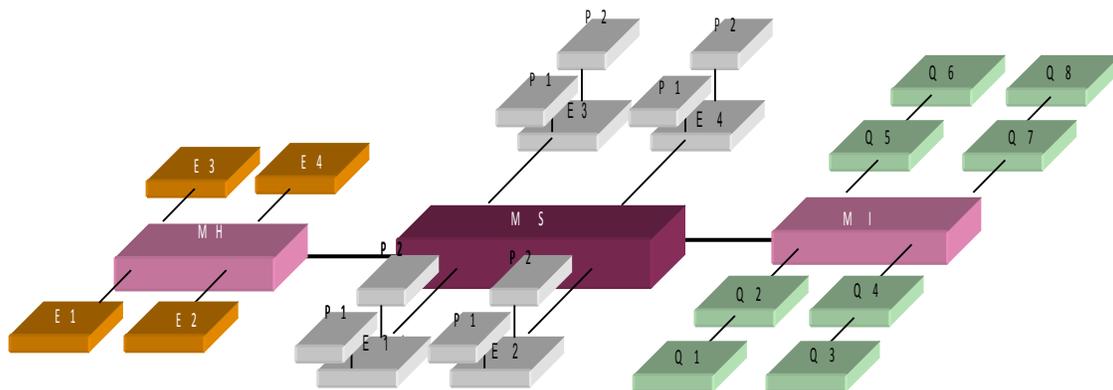


FIG 9: : Na figura acima temos a representação esquemática dos três módulos que compõem o programa. O módulo central, de simulação (MS), integrando os estados do paciente (E1 a E4) e suas combinações de possibilidades (P1, P2). O módulo de interfaceamento com o usuário (MI) com seus painéis de controle (Q1 a Q8) e que engloba o módulo hipermídia (MH), relacionado à representação molecular das drogas.

O primeiro módulo relacionado à inteligência do programa foi estruturado a partir de técnicas baseadas em inteligência artificial (IA). Para isso, utilizamos redes neurais e aprendizado baseado em regras (autômato finito) como ponto de partida para a modelagem sintética das estruturas neurobiológicas e também da heurística por trás dos mecanismos de ação das drogas virtuais utilizadas.

O segundo módulo, de interfaceamento com o usuário e hipermídia, foi concebido combinando-se recursos de simulação dinâmica, simulação estática e hipermídia. As informações obtidas no módulo de simulação eram combinadas e exibidas em diferentes dispositivos e painéis, conforme pode ser visto no esquema da FIG. 9.

6.1 DESCRIÇÃO DO MÓDULO DE SIMULAÇÃO

Conforme falamos na seção 3.4, sobre modelagem sintética ou semianalítica, apesar da complexidade inerente ao sistema nervoso é possível capturar o comportamento emergente da integração de processos de estimulação e inibição ocorrendo em diversas regiões encefálicas.

De fato, ainda não é possível definir como se dá a emergência do fenômeno cognitivo, entretanto, diversos subsistemas operando sob regras simples, como ocorre em *autômatos finitos* e *máquinas de Turing*, podem ser capazes de reproduzir características que se assemelham a funções cognitivas de alto nível (ARBIB, 1987; O'REILLY, 2006).

Michel Arbib (1987) definiu uma representação formal para máquinas de estado ou autômato finito (representando funções neurais), como sendo uma quintupla:

$$\mathbf{A}=\{\mathbf{I},\mathbf{O},\mathbf{S}, \mathbf{l} \text{ e } \mathbf{d}\}$$

na qual **I**, **O** e **S** representam, respectivamente os conjuntos de estados de entrada, saída e número de estados possíveis do autômato. Sendo **I** e **d** as funções de transição entre os estados e a saída (KOVÁCS, 1997). De acordo com o autor, independente de quão sofisticado sejam os processos mentais, são passíveis de serem modelados por meio de um autômato, embora haja controvérsias (PENROSE, 1989).

No software elegemos três tipos principais de drogas tendo por base o mecanismo de ação neurofisiológico e impacto social de cada uma delas. Assim, dividimos os 3 grupos em: álcool, psicoestimulantes (cocaína e semelhantes) e opióides.

Embora drogas de abuso sejam substâncias diferentes, atuando comumente sobre os mais diversos receptores, existe hoje considerável evidência de que todas elas convergem para uma via comum, através da qual exercem seus efeitos agudos de reforço, cuja característica está na liberação de dopamina nas circuitarias estriatocorticais, mesmocorticais e mesmo indiretamente via ativação do sistema canabinóide e opióide (NESTLER, 2005; FELTENSTEIN & SEE, 2008).

Apesar de partilharem uma via comum, o efeito final produzido por cada substância mostra-se bastante diferenciado. Algumas drogas como o álcool, por exemplo, possuem peculiaridades dignas de nota. Estudos têm demonstrado que o etanol interage de forma sinérgica com receptores opióides de neurônios gabaérgicos deprimindo a atividade de interneurônios inibitórios, que agem sobre a área tegmental ventral (ATV), ao mesmo tempo em que reduzem a efetividade do sistema excitatório glutamatérgico (OWNBY, 1998)

Em se tratando de opióides, de forma análoga ao álcool, o processo de modulação dopaminérgico ocorre de maneira indireta por meio da inibição de neurônios gabaérgicos sobre a área tegmental ventral (ATV), o que aumenta a atividade na circuitaria estriatal (KALIVAS & OBRAIN, 2008). Psicoestimulantes como a cocaína, por sua vez, inibem a remoção de dopamina da fenda sináptica e, em alguns casos, promovem liberação pré-sináptica da mesma, o que em qualquer das

situações acima, culmina como um aumento da atividade na ATV (KALIVAS & OBRAIN, 2008).

6.1.1 Estados Mentais

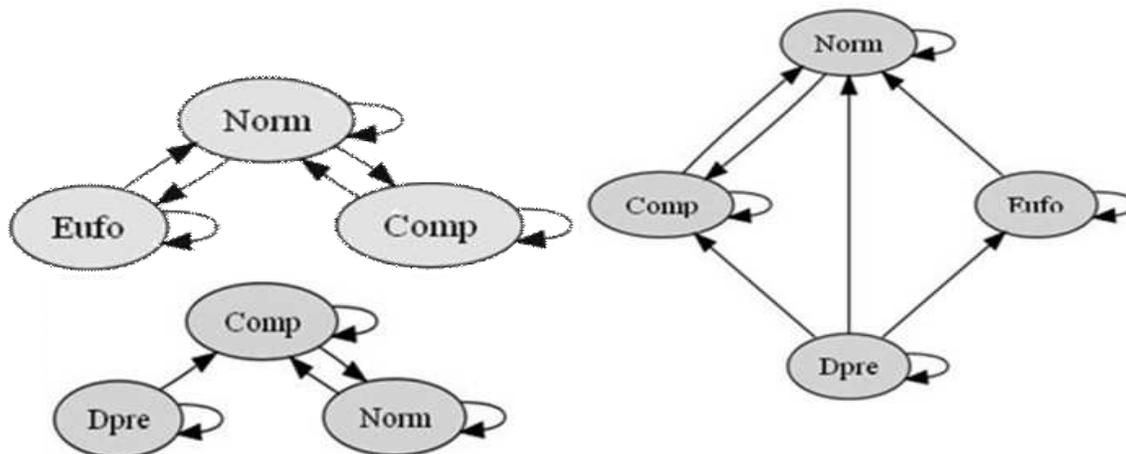


FIG 10: Acima, temos os diagramas de transição dos diversos estados do paciente. Cada nó corresponde a um arquivo de conhecimento representado na forma de tabelas paradox. Regras heurísticas, considerando parâmetros como tempo de simulação, tratamento, tipo de droga e dosagem, por exemplo, compunham um sistema de políticas de inferência para o carregamento dos arquivos de conhecimento, a partir dos quais, a rede mlp era treinada a cada época.

A neurociência cognitiva afirma que os estados mentais são o resultado de processos eletroquímicos específicos ocorrendo no interior do cérebro (HOMMER, 1999). Contudo, se encontram inacessíveis ao mundo externo por via direta e tudo o que podemos experimentar é a manifestação da complexa interação das áreas que compõem o nosso cérebro, por meio de relato ou observação comportamental. A modelagem dos processos mentais desenvolvidos pelo nosso agente foi realizada com base na definição de 4 estados e um conjunto de funções de transição **I e d**.

O quadro mental apresentado pelo agente correspondia à variações do seu estado de humor, que podia ser: Normal (**N**), Eufórico (**E**), Deprimido (**M**) e Compulsivo (**C**). A transição de estados, assim como em todo autômato, era feita de

forma seqüencial, seguindo um padrão **I** e **d**, de acordo com parâmetros passados pelo usuário do software, no momento de sua execução FIG 10.

Partindo do princípio de que os três grupos de drogas compartilham vias comuns, caracterizamos as três alterações de humor, a partir do estado mental normal do agente com base em áreas consideradas importantes na mediação dos mecanismos envolvidos com a dependência de drogas FIG 11.

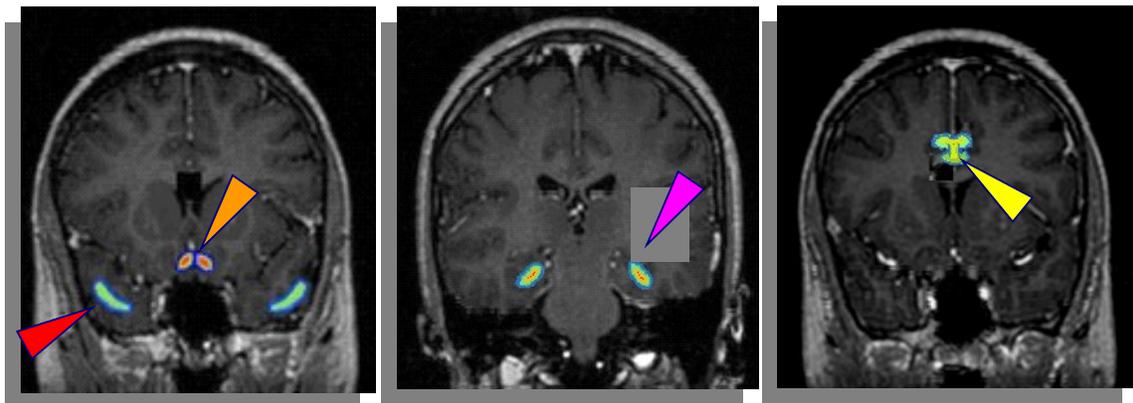


FIG 11: Acima, temos as principais áreas relacionadas aos mecanismos de dependência exploradas pelo nosso modelo no software. Na extrema esquerda: córtex pré-frontal (seta vermelha) e núcleo acumbente (seta laranja). No meio, amígdala (seta rosa). À direita, cíngulo anterior (seta amarela).

Estudos baseados em neuroimagem e modelo animal não humano têm revelado que o mecanismo de dependência de drogas passa por alterações de ordem neuroquímica e de plasticidade celular, cujo circuito, observado na FIG. 12 é tido como principal alvo (KALIVAS & VOLKOW, 2005).

É sabido que a administração aguda de drogas leva à liberação de dopamina nos núcleos da base, como visto na seção 3, processo essencial para a concretização do aprendizado por reforço. Por envolver alterações em conexões excitatórias pré-frontais, segue-se o desejo incontrolável pelo uso da droga e, em se tratando de um indivíduo dependente, em estado de abstinência ou estressante, uma recaída pode advir como um reflexo dessa desordem (KALIVAS & VOLKOW, 2005).

Em resumo, a liberação de dopamina no núcleo acumbente seria requerida apenas no início do processo de dependência (hipótese DT), após o qual, com o uso contínuo, alterações plásticas nas aferências corticais para o acumbente tornariam o indivíduo motivacionalmente hipersensível à droga, e em contrapartida, mais refratário à recompensas naturais (modelo alostático). Este quadro é também conhecido como hipofrontalidade (NESTLER, 2005).

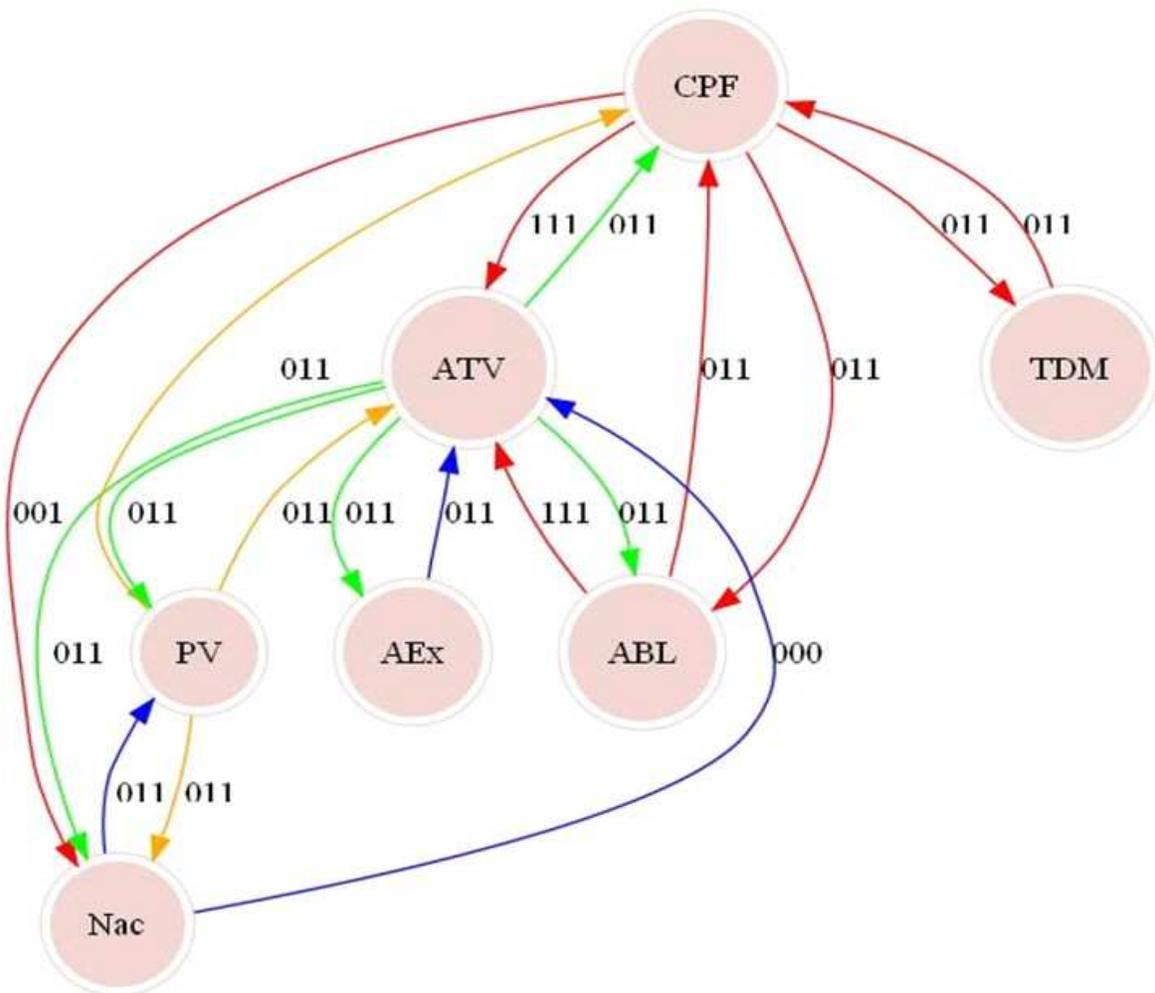


FIG 12: Acima, temos a representação modelada em forma de autômato, em que as transições de estados (áreas neurais) são realizadas mediante combinação de excitação e inibição das diversas áreas: (Nac) núcleo acumbente; (PV) pálido ventral; (ABL) amígdala basolateral; (ATV) área tegmental ventral; (AEx) amígdala estendida; (CPF) córtex pré-frontal; (TMD) tálamo medial dorsal. Setas: vermelhas (Glutamato); laranja (GABA); Azul (GABA)/(Neuropeptídeo) e verde (dopamina). Os números são vetores e representam a intensidade da estimulação sensorial. Adaptado de KALIVAS & VOLKOW, 2005.

A partir de interações inibitórias e excitatórias nas diferentes áreas corticais e subcorticais foi possível montar matrizes correspondentes a padrões de entrada, nas quais cada vetor, representados por uma cadeia de dígitos binários é combinado com todos os demais e ponderados no interior das camadas da rede neural. Cada cadeia de dígitos binários, por sua vez, pode ser interpretada como intensidades de ativação para suas respectivas áreas. Porém, essas amplitudes são variáveis e moduladas por determinados parâmetros passados pelo usuário e pelo próprio programa, como: o tipo de droga, o tempo de simulação, o tipo de medicamento utilizado dentre outros. É importante notar que cada matriz de entrada é utilizada apenas à época do treinamento e, a partir do aprendizado, a capacidade de generalização se torna praticamente infinita.

$$\mathbf{N} = \begin{bmatrix} 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0101 & 000 \\ 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 000 \\ 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0010 & 000 \\ 0101 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0101 & 000 \\ 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 0101 & 000 \\ 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 0110 & 1111 & 1111 & 1111 & 0011 & 000 \\ 0111 & 0101 & 0001 & 1010 & 1010 & 1010 & 0001 & 0001 & 1010 & 000 \\ 1000 & 0001 & 0101 & 0001 & 1010 & 1010 & 1010 & 0001 & 1010 & 000 \\ 1010 & 0110 & 0001 & 0110 & 0001 & 0001 & 0001 & 0110 & 0001 & 000 \\ 1010 & 1010 & 0011 & 1010 & 0011 & 0011 & 0011 & 0111 & 0011 & 000 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 001 \\ 001 \\ 001 \\ 001 \\ 011 \\ 011 \\ 011 \\ 011 \\ 100 \\ 100 \end{bmatrix}$$

FIG 13: Matrizes contendo a representação de pesos sinápticos para cada estado do paciente. Acima temos algumas combinações de representações possíveis para o estado Normal ou vetor 0001. Cada elemento do vetor coluna corresponde a uma área encefálica representadas por: Córtex pré-frontal, Córtex Límbico, Cíngulo Anterior, Núcleo Acumbéns, Amígdala, rafe, Insula, Tálamo. É importante salientar que embora tenhamos utilizados apenas 6 entradas em nossa rede, utilizamos representações matriciais com maior número de áreas, pois assim, aumentamos sensivelmente nossos graus de liberdade para gerar uma maior quantidade de padrões passados à rede à época do treinamento.

$$D = \begin{bmatrix} 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0000 \\ 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0000 \\ 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0011 & 0000 \\ 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 & 0100 \\ 0101 & 0101 & 0101 & 0001 & 0101 & 0101 & 0101 & 0101 & 0001 & 0101 \\ 0110 & 0110 & 0110 & 0010 & 0111 & 0111 & 0111 & 0010 & 0111 & 0000 \\ 0111 & 0111 & 0111 & 0011 & 1000 & 1000 & 1000 & 0011 & 1000 & 0000 \\ 1000 & 1010 & 1010 & 0011 & 1000 & 1000 & 1000 & 1010 & 1010 & 0000 \\ 1001 & 0101 & 0101 & 0101 & 0010 & 0010 & 0010 & 0100 & 0101 & 0000 \\ 1010 & 1010 & 0011 & 1010 & 0101 & 0101 & 0101 & 0110 & 0110 & 0000 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0100 \\ 0010 \\ 0010 \\ 0010 \\ 0001 \\ 0011 \\ 0011 \\ 0011 \\ 0100 \\ 0100 \end{bmatrix}$$

FIG 14: Matrizes contendo a representação de pesos sinápticos para cada estado do paciente. Acima temos algumas combinações de representações possíveis para o estado Deprimido ou vetor 0010. Cada elemento do vetor coluna corresponde a uma área encefálica representadas por: Córtex pré-frontal, Córtex Límbico, Cíngulo Anterior, Núcleo Acumbéns, Amígdala, rafe, Insula, Tálamo.

$$E = \begin{bmatrix} 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0000 \\ 0010 & 1010 & 1010 & 1010 & 0001 & 1010 & 1010 & 1010 & 0010 & 0000 \\ 0011 & 0000 & 1010 & 0101 & 0010 & 0111 & 0111 & 0010 & 0111 & 0000 \\ 0100 & 0000 & 1010 & 0101 & 0001 & 0101 & 0101 & 0010 & 0101 & 0000 \\ 0101 & 0000 & 0101 & 0001 & 0101 & 0001 & 0001 & 0100 & 0001 & 0000 \\ 0110 & 0000 & 0101 & 0010 & 0010 & 0100 & 0100 & 0100 & 0010 & 0000 \\ 0111 & 0000 & 0110 & 0100 & 0111 & 0101 & 0101 & 0111 & 0101 & 0000 \\ 1000 & 0000 & 1010 & 0101 & 1010 & 0101 & 0101 & 1010 & 0111 & 0000 \\ 1001 & 0000 & 1010 & 1000 & 0001 & 0101 & 0101 & 0001 & 0101 & 0000 \\ 1010 & 0000 & 1010 & 1000 & 0010 & 0100 & 0100 & 0010 & 0110 & 0000 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0011 \\ 0011 \\ 0011 \\ 0001 \\ 0010 \\ 0010 \\ 0100 \\ 0100 \\ 0001 \\ 0001 \end{bmatrix}$$

FIG 15: Matrizes contendo a representação de pesos sinápticos para cada estado do paciente. Acima temos algumas combinações de representações possíveis para o estado Eufórico ou vetor 0011. Cada elemento do vetor coluna corresponde a uma área encefálica representadas por: Córtex pré-frontal, Córtex Límbico, Cíngulo Anterior, Núcleo Acumbéns, Amígdala, rafe, Insula, Tálamo.

$$\mathbf{C} = \begin{bmatrix} 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0001 & 0000 \\ 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0010 & 0000 \\ 0011 & 1010 & 0010 & 0101 & 0010 & 0010 & 0010 & 0011 & 0101 & 0000 \\ 0100 & 1010 & 0010 & 1010 & 0011 & 0010 & 0010 & 0100 & 0101 & 0000 \\ 0101 & 0111 & 0111 & 0101 & 0001 & 0001 & 0001 & 0101 & 0101 & 0000 \\ 0110 & 0110 & 0110 & 0010 & 0100 & 0100 & 0100 & 0010 & 0010 & 0000 \\ 0111 & 1000 & 0101 & 0101 & 0001 & 0001 & 0001 & 0010 & 0010 & 0000 \\ \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot \\ 1111 & 0001 & 1010 & 0001 & 0111 & 0111 & 0111 & 0001 & 0111 & 0000 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0100 \\ 0100 \\ 0100 \\ 0100 \\ 0100 \\ 0001 \\ 0001 \\ \cdot \\ \cdot \\ 0001 \end{bmatrix}$$

FIG 16: Matrizes contendo a representação de pesos sinápticos para cada estado do paciente. Acima temos algumas combinações de representações possíveis para o estado Compulsivo ou vetor 0100. Cada elemento do vetor coluna corresponde a uma área encefálica representadas por: Córtex pré-frontal, Córtex Límbico, Cíngulo Anterior, Núcleo Acumbente, Amígdala, rafe, Insula e Tálamo.

De forma análoga ao modelo neural de dependência de álcool proposto por Ownby (RANDOLPH, DANIEL & DEBORA, 1998), em nosso trabalho também optamos por um sistema de aprendizado supervisionado para recriar as estruturas corticais e subcorticais envolvidas nos mecanismos de dependência, porém, de forma generalizada para abranger um maior número de drogas (KALIVAS & VOLKOW, 2005; KALIVAS & O'BRAIN, 2008).

Desta forma, utilizamos uma topologia de rede conhecida como multi-camada ou *mlp* (descrita na seção 4), controladas por um conjunto de políticas representadas por máquinas de estado FIG 10.

Assim, uma RNA com seis entradas e quatro saídas foi criada. A quantidade de neurônios na camada intermediária passou a ser alterada em tempo de execução, diretamente no programa, com o objetivo de simular a perda de "massa neuronal" decorrente de injurias induzidas pelo uso abusivo de drogas.

A seguir descreveremos a topologia da nossa rede, começando pelo modelo de neurônio artificial utilizado para representar o cérebro do nosso agente:

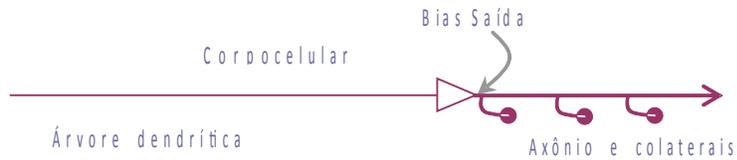


FIG 17: Modelo representacional de neurônio conexionista. De forma análoga ao neurônio padrão, temos-uma árvore de entrada; um corpo celular, responsável pela integração dos sinais; um bias, cuja função em um neurônio real seria equivalente à uma sinapse modulatória, pois ocorre sobre o axônio, após o ponto do qual as entradas já foram somadas espacialmente. A transferência das ponderações de entrada para o axônio é feita mediante uma função, em nosso modelo escolhemos a função logística.

Matematicamente nossa representação neuronal é essencialmente a mesma descrita na seção 4. Porém, procuramos manter uma topologia mais próxima ao modelo real.

Para simular um paciente virtual nosso agente foi dotado de um sistema sensorial para capturar informações do meio (camada de entrada); uma base de conhecimento para experiências adquiridas (matrizes de treinamento e matriz de aprendizado ou memória); um motor de inferência, baseado em redes neurais artificiais e políticas de estado (autômatos finitos), além de atuadores (gráficos digitais), que juntos, permitiam ao agente se adaptar às diversas solicitações exigidas pelo seu ambiente e, acima de tudo, nos permitia determinar o estado em que o agente se encontrava.

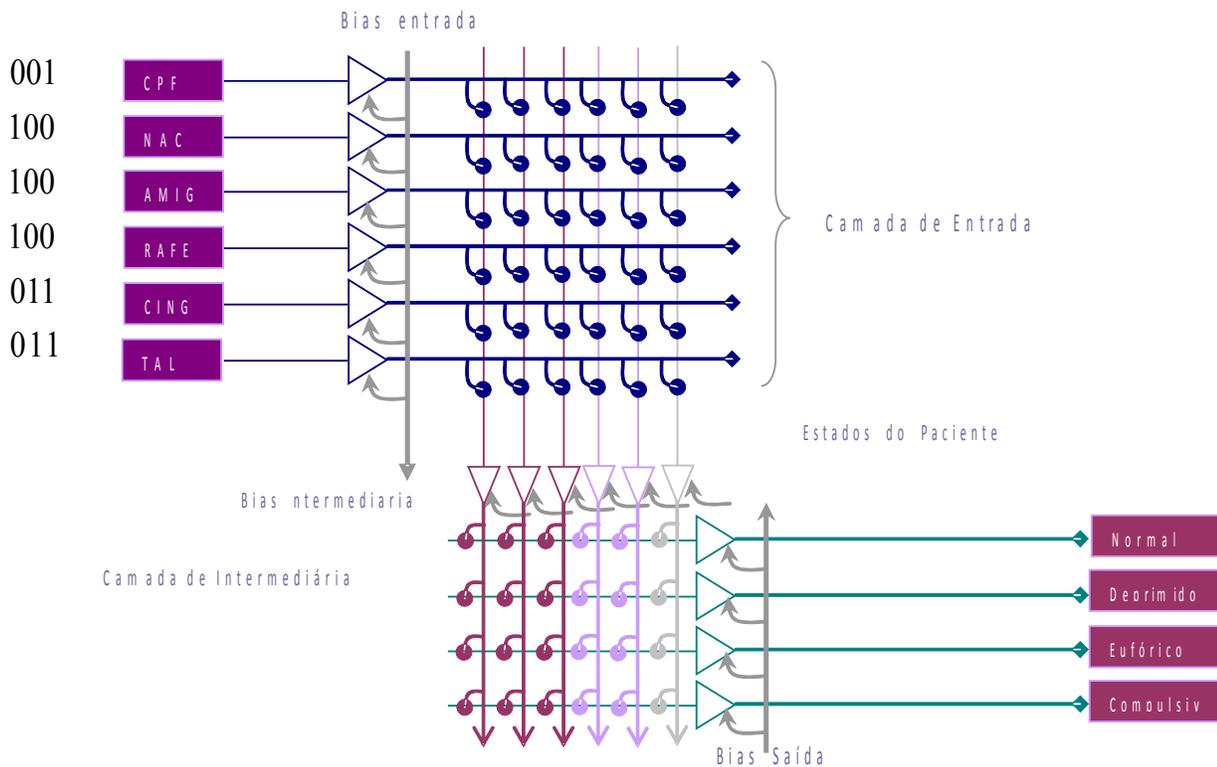


FIG 18: Diagrama da rede multicamada. A Matriz de entrada contém a representação de pesos sinápticos para cada região neural. De cima pra baixo temos: (CPF) córtex pré-frontal, (Nac) núcleo acumbéns, (Amig) amígdala, (RAFF) núcleos da rafe, (Cing) cíngulo, (Tal) tálamo. Os sinais de entrada são combinados na camada intermediária, cujos pesos guardam a representação do estado de humor específico do paciente: normal, deprimido, eufórico e compulsivo. Os bias correspondem às sinapses moduladoras.

A RNA foi treinada usando-se o algoritmo de retropropagação (*backpropagation*, da sigla em inglês), (BASHEER & HAJMEER, 2000) a partir das quatro matrizes de entrada (FIGs. 13 a 17), que compunham a base de conhecimento do agente, sendo que cada matriz, como visto, correspondia aos estados do paciente ou resposta não condicionada (RC), que podia ser: normal, deprimido, eufórico e compulsivo. As matrizes foram gravados em um banco de dados (tabelas *paradox*) e carregados em tempo de execução tendo por base regras de inferência solicitadas pela máquina de estado FIG 10.

6.1.2 Simulação das Drogas

O mecanismo de ação das drogas, bem como o tratamento medicamentoso e psicoterapêutico foi simulado mediante uma combinação de excitabilidade e inibição nos valores de entrada dos diversos neurônios da primeira e segunda camadas. Três outros recursos poderosos na simulação da atividade neuronal foram: a manipulação do sinal do bias; manipulação da inclinação da curva de transferência e modulação da taxa de aprendizagem. No primeiro caso, por se tratar de uma rede mlp, o sinal do bias pôde ser modificado para simular o supervisor (estímulo não condicionado, a droga), durante a época do treinamento. No segundo caso a função de transferência sigmoide foi ajustada para receber a saída combinada dos neurônios de cada camada e modulada para determinar o nível de hiperpolarização de cada um deles, sendo possível dessa forma, simular a ação de alguns fármacos como ansiolíticos e antidepressivos, por exemplo, Eq. 6.1.2-1.

$$\varphi = \frac{1}{(1 - e^{-\alpha \varphi_j})} \quad \text{Eq. 6.1.2-1}$$

Na equação acima φ representa a soma espacial de todas as entradas de um neurônio i , α um parâmetro de controle da inclinação da curva, que também pode ser ajustado para simular o limar de excitabilidade neuronal.

O terceiro e último recurso serviu para auxiliar na modelagem do processo de tolerância. Por ser considerada uma alteração de plasticidade ou algo equivalente ao aprendizado, se seguirmos a premissa do modelo DT, podemos imaginar que o uso crônico da substância levaria a uma redução da sinalização dopaminérgica. Neste caso a taxa de aprendizado foi manipulada para ir sendo gradativamente reduzida à medida que o consumo da droga se tornasse mais efetivo. Então, simulamos o mecanismo de tolerância de acordo com a equação abaixo:

$$\eta(t) = \eta_0 e^{-\frac{t}{\theta}}$$

Eq. 6.1.2-2

na qual η representa a taxa de aprendizado, τ o tempo total e θ uma constante de decaimento que variamos de acordo com o tipo de droga. O expoente da equação faz com que a taxa de aprendizado se torne decrescente com o passar do tempo e assim, a rede neural vai aprendendo cada vez mais lentamente, o que biologicamente seria equivalente ao aumento da tolerância.

A sensibilização, por outro lado, se evidencia apenas em situação de abstinência e se caracteriza por elevada sensibilidade a pistas que evocam a droga e, ao que tudo indica, está associada à indução de plasticidade na circuitaria pré-frontal e parte central do núcleo acumbente. Assim, não haveria um correlato neural que pudesse ser simulado por um modelo conexionista, nos deixando apenas a possibilidade de fazê-lo mediante a implementação da combinação de estados nas matrizes de treinamento, aumentando os pesos sinápticos nos neurônios do córtex pré-frontal e núcleo acumbente em resposta à presença de alguma pista, mas apenas para o agente em estado de abstinência.

6.1.3 Simulação dos Tratamentos

Hipofrontalidade é um dos principais fatores que levam a uma marcada redução da volição e, conseqüentemente, ao comportamento de busca da droga. Assim, a instituição de terapias capazes de restabelecer a atividade neural a níveis basais nessas regiões é o grande objetivo da psicoterapia. Em nosso modelo esse processo foi simulado aumentando-se o peso sináptico do bias (camadas de entrada e intermediárias) e do sinal aplicado diretamente às entradas dos neurônios

correspondentes ao córtex orbitofrontal durante os estados de depressão e compulsão.

Em se tratando de agentes farmacológicos, que atuam sobre receptores opióides, como a naltrexona, a ingestão desse tipo de medicamento tende a reduzir o comportamento de busca em dependentes de etanol e opióides em geral (KALIVAS & O'BRAIN, 2008). Por outro lado, fármacos que exibem propriedades agonistas em neurônios gabaérgicos e pró-recaptação de catecolaminas tendem a mitigar comportamentos compulsivos eliciados por ansiedade e agentes estressores durante crises de abstinência. Segundo Koob e colaboradores, esta ânsia seria decorrente do novo estado alostático em que o indivíduo se encontra (AHAMED & KOOB, 2005). Em nosso modelo a atividade farmacológica foi simulada por meio da manipulação do sinal de entrada dos neurônios correspondentes a cada uma das regiões alvo do sistema límbico e de anti-recompensa. Assim, o efeito antidepressivo, por exemplo, pôde ser alcançado baixando-se o peso sináptico nos neurônios da amígdala e insula ao mesmo tempo em que elevamos o peso nas sinapses de entrada nos neurônios da área tegmental ventral e núcleo acumbente (FIG 18).

Em se tratando do efeito ansiolítico, além da redução dos pesos sinápticos na insula e amígdala, também reduzimos a inclinação da curva de transferência (FIG 19) para obter o efeito hiperpolarizante desse tipo de medicação.

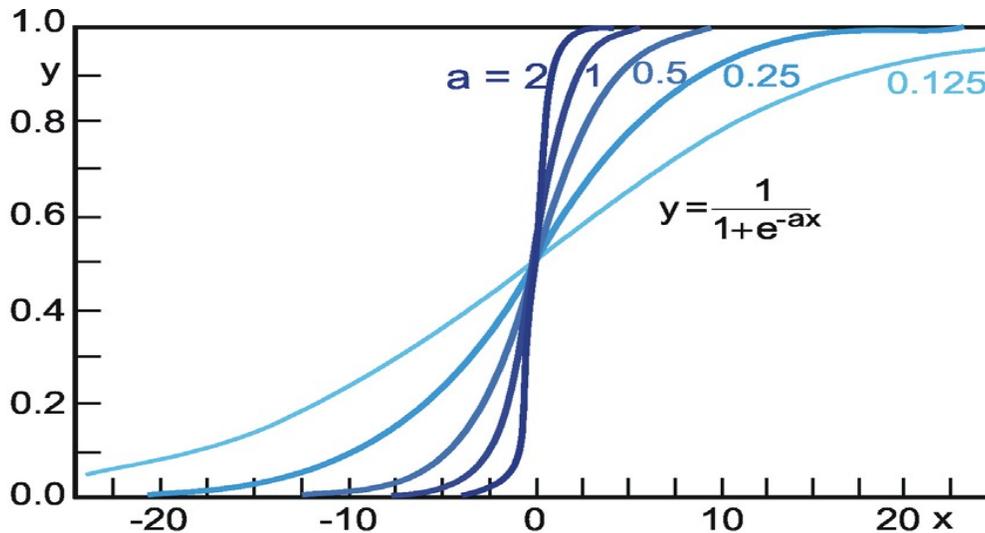


FIG 19: A função de transferência sigmoide pode ser utilizada para simular o limiar de disparo de um neurônio. Os valores de x , correspondentes às entradas ponderadas em suas respectivas sinapses são integrados nesta função, na qual o parâmetro (a) determina o nível de inclinação da curva. Valores muito altos determinam uma rápida despolarização. Valores baixos correspondem a uma hiprpolarização. Adaptado de CRUSE, 2009.

6.2 INTERFACE COM O USUÁRIO

Conforme mencionamos no começo dessa sessão decidimos pelo uso da hipermídia na implementação da interface com o usuário em função da sua capacidade de apresentar informação de forma sintética e em múltiplos meios, o que se presta muito bem para softwares de cunho didático como o *Prometheus*. Isto porque, além de prender a atenção do usuário por meio dos recursos audiovisuais, lhe proporciona grande liberdade para elaborar seu caminho através do software em função da interatividade intrínseca do programa (ANGELONI et al., 2000).

Por se tratar de um simulador didático o software precisava contar com uma interface amigável e que fosse capaz de acompanhar a evolução do quadro do paciente de forma clara. Por esse motivo optamos por mesclar recursos de ressonância magnética funcional (fMRI) e eletrofisiologia em tempo real, além de

gráficos capazes de informar o estado geral do paciente em percentuais de probabilidade FIG 20.

Com o objetivo de minimizar a sobrecarga e, conseqüente lentificação em hardwares mais antigos, decidimos por manipular as imagens de ressonância magnética bem como a leitura das regiões neurais em estudo por meio da biblioteca gráfica DirectX da Microsoft, utilizando o componente DelphiX.

O osciloscópio virtual e o mecanismo de análise de sinais eletrofisiológicos (que simulam os disparos da atividade elétrica neuronal) foram executados por meio do conjunto de componentes da Mitov Software, em conformidade com seu tipo de licença FIG. 20.

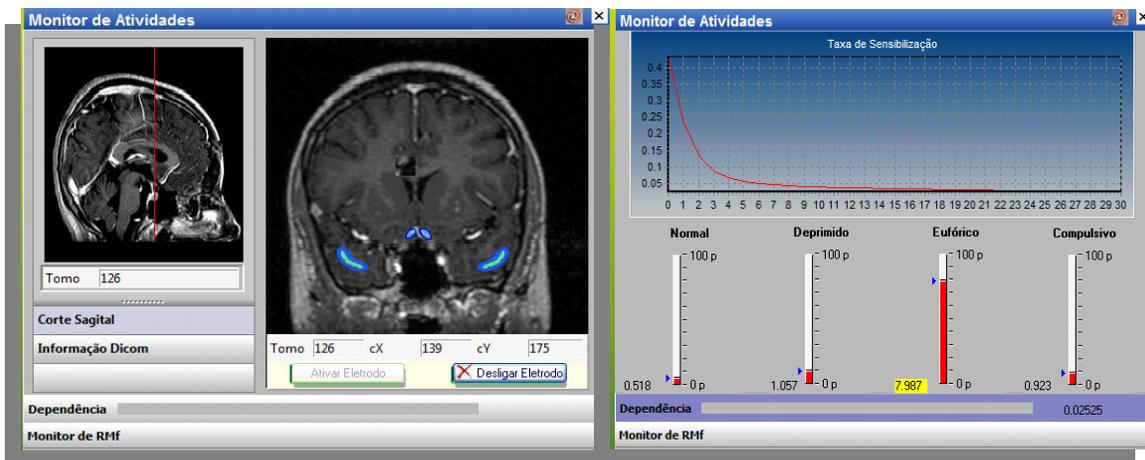


FIG 20: Acima temos o painel de imagens em dois momentos distintos, a esquerda evidencia-se a face do monitor de ressonância magnética funcional e a direita temos a curva da função custo, juntamente com as representações de saída dos neurônios da RNA.

Para simular os disparos neuronais utilizamos um gerador de funções senoidais da biblioteca de DSP da Mitov. O mesmo pacote de componentes responsáveis pela implementação do osciloscópio virtual.

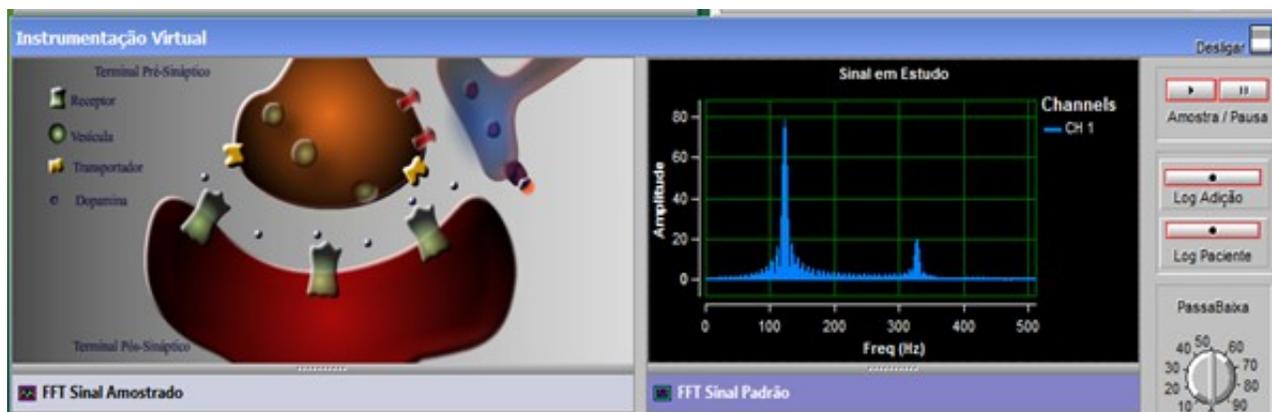


FIG 21: Na imagem acima os painéis de instrumentação (DSP, sigla em inglês), exibindo um osciloscópio virtual e seus dispositivos de controle (imagem à direita). O sinal exibido, conforme mencionado acima corresponde à frequência fundamental dos disparos neuronais. À esquerda temos um exemplo de animação em Flash CS3 (hipermídia) exibindo aspectos moleculares da transmissão sináptica para opióides, a droga escolhida neste exemplo.

Por se tratar de redes mlp e estarmos explorando basicamente o seu caráter classificador de padrões, o tempo de simulação no software passou a ser medido em épocas. A dosagem das drogas e medicação utilizadas também foi mensurada em unidades arbitrárias, de maneira que, a cada ciclo de treinamento da rede, o tempo de simulação era incrementado em uma unidade.

Para finalizar a interface com o usuário, introduzimos animações em Adobe Flash Cs3®, do tipo estático, reportando aspectos moleculares ocorrendo nas sinapses para cada uma das drogas selecionadas no painel de simulação (FIG. 21).

A integração final do módulo de simulação e de interfaceamento como o usuário se deu sobre a linguagem de programação Delphi, versão 5 da Borland (CodGear) e para isso, utilizamos diversas bibliotecas de uso gratuito sobre diferentes licenças. A compilação foi feita sobre Windows XP, rodando, portanto, apenas em plataforma Windows.

6.2.1 Utilização do Software

Nesta sessão, extraída do arquivo de ajuda do Prometheus, daremos uma demonstração geral de utilização do software. Mesmo tendo sido concebido para uso em aulas de laboratório, individual ou em grupo, conforme veremos na sessão 9 é possível utilizá-lo também como ferramenta de apoio em aulas teóricas para ilustrar conceitos ou simulá-los.

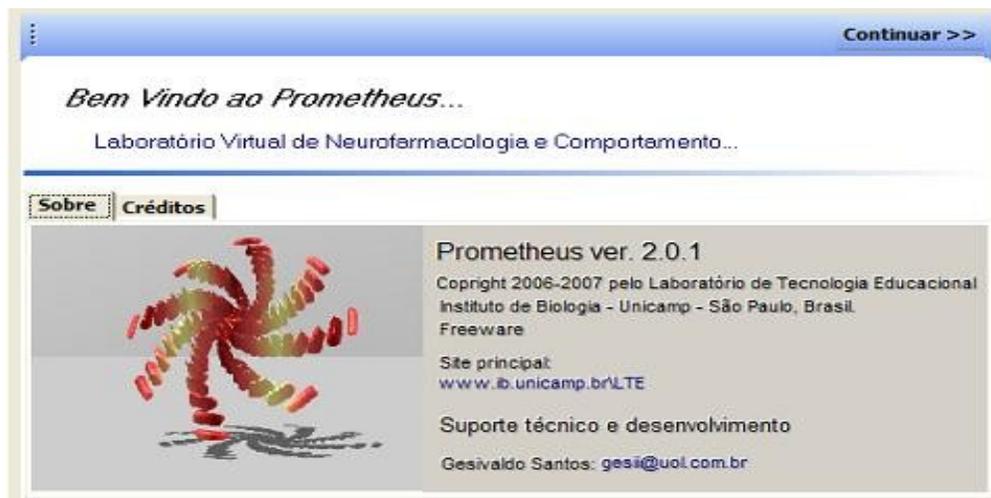


FIG 22: Tela de apresentação do software



FIG 23: Prometheus 2.1.1.8 foi concebido para operar a partir de um painel central contendo todas as funções necessárias para iniciar-se o trabalho como software. Por ordem temos: 1- O cadastro de usuário. 2- O prontuário do paciente virtual. 3-As funções de simulação propriamente ditas. 4- Ajustes do sistema. 5- O Tutorial. 6- Créditos.



FIG 24: Para iniciar os processos de simulação, basta, a partir do painel principal clicar no botão <Simulação>. a) Na tela que se abre inicie os procedimentos de escolha do Tipo de droga, Nível de adição e Área a ser observada. b) A seguir selecione com o cursor a localização correspondente à área a ser observada no monitor de FMRI. c) Após os procedimentos anteriores inicia-se a configuração dos parâmetros: duração, nº de neurônios, estado e identificação do paciente. d) Após a definição dos parâmetros acima inicia-se a sequência determinada pelos botões <carregar droga>, <aplicar tratamento> e <testar comportamento>. e) No painel de simulação também é possível acessar uma área de configurações avançadas, que permitia variar a potência das drogas aplicadas, por exemplo, mudar o teor alcoólico da bebida, modificar a intensidade das pistas relacionadas à dependência e ainda, alterar a eficácia dos diversos tratamentos.

7 VERIFICAÇÃO & VALIDAÇÃO DO MODELO

Para concluir a fase de verificação do modelo precisávamos reproduzir os estados de tolerância, sensibilização e compulsão em nosso paciente virtual, três importantes parâmetros que podem estar presentes, contudo, à exceção da compulsão, não são uma condição necessária para caracterizar a dependência. Além disso, precisávamos também, demonstrar a eficácia dos diferentes tratamentos, medicamentoso e psicoterapêutico. A princípio, pensamos em avaliar conjuntamente as interações dos diferentes fatores, entretanto, tal experimento se revelou inviável, pois se tomássemos apenas 4 fatores (tratamentos) com 10 níveis cada, teríamos algo em torno de um milhão de permutações. Isso, sem considerar, por exemplo, os três fatores tipo de drogas. Aliás, a capacidade de libertar o programador de antever todas as possíveis combinações de cenários prováveis, torna-se o grande trunfo dos modelos conexionistas. No painel de simulação do software *Prometheus* é possível ajustar diversos parâmetros, conforme vimos na sessão anterior e nesta sessão, na TABELA I, abaixo.

Tpo de Drogas	Tratamento				Estado do Paciente			
	Psi	Malt	Ant	Ans	Normal	Depressivo	Eufórico	Compulsivo
E I- Alcool	0	0	0	0	9.329 *	0.658	0.269	0.448
E II- Alcool	0	0	0	0	0.503	0.651	8.849 *	0.3
E I- Coca	0	0	0	0	0.096	0.323	9.830 *	0.014
E II- Coca	0	0	0	0	0.003	1.08	0.312	9.907 *
E I- Opioid	0	0	0	0	0	0.361	0.275	9.989 *
E II- Opioid	2 *	8 *	3 *	0	9.808 *	0.101	0.068	0.126

*Tabela I: Na tabela acima é possível observar a seleção dos diferentes parâmetros experimentais passados pelo usuário. Na coluna à esquerda temos o tipo de droga e uma sequência de 2 experimentos para cada uma delas. Os valores marcados com * são indicativos de mudanças após a simulação.*

A obtenção de dados a partir de sistemas de simulação, em geral é um processo complexo, principalmente em se tratando de sistemas biológicos. Para isso é fundamental assegurar-se que, além de obedecer a uma distribuição específica, o sistema seja dotado de uma variabilidade amostral mínima, conferindo conseqüentemente maior realismo ao modelo.

Para a consecução desses objetivos empregamos o gerador de números aleatórios do software BioEstat, ver. 5.0 (Método de Monte Carlo), com o intuito de selecionar as principais variáveis de controle, como: tipo de droga, nível de tolerância, número de neurônios da camada interna, tempo de simulação e dosagem para drogas e medicamentos (TABELA - II).

Tipos de Drogas	Tolerância	Área	Épocas	Nº Neurônios	Dose	Pista
E I- Alcool	0.004	Amig	100	47	0	sim
E II- Alcool	0.004	Amig	100	47	6 *	sim
E I- Coca	0.05	Nac	836	15	4	sim
E II- Coca	0.05	Nac	836	15	0 *	sim
E I- Opióide	0.004	CPF	927	5	0	não
E II- Opióide	0.004	CPF	927	5	0	não

*Tabela II: É possível observar a seleção dos diferentes parâmetros experimentais passados pelo usuário. Na coluna à esquerda temos o tipo de droga e uma seqüência de 2 experimentos para cada uma delas. Os valores marcados com * são indicativos de mudanças após a simulação. Com exceção do tipo de droga, coluna da extrema esquerda, todos os demais parâmetros foram obtidos mediante sorteio.*

Assim, ao criarmos cada paciente, iniciávamos pela escolha do tipo de droga e dosagem crítica necessária para induzir o comportamento de dependência. O tempo de aplicação da mesma (medido em épocas) também foi determinado de forma empírica. De acordo com Ahamed & Koob (2005), a transição do estado de simples consumo para dependência ocorre de forma abrupta. Esse limiar, em roedores, para uso de cocaína é observado após períodos de aproximadamente 3 semanas. Isso para animais deixados ao livre consumo da

droga, do ponto de vista computacional seria o equivalente a manter uma taxa de aprendizado próxima aos 100%. A partir desse dado criamos uma estimativa baseando-nos no número de épocas de simulação necessárias para que o fator custo (função erro, inversa da função aprendizado) atingisse valores da ordem de 5×10^{-4} , o que assinalaria uma taxa de aprendizado suficiente para haver indução de recaídas em 100% dos pacientes virtuais, a partir da retirada da droga.

A avaliação do estado de dependência do paciente foi feita aplicando-se doses crescentes da droga escolhida (mínima, média e máxima) por um número de épocas determinada pela função custo, descrita acima. A retirada abrupta da droga, assinalada por uma marcada compulsão, era o indicativo de que o paciente havia se tornado dependente. O passo seguinte consistiu em avaliar a eficácia dos tratamentos separadamente.

Mesmo em se tratando de simulações, o comportamento do modelo deve se dar de forma semelhante ao do sistema real que está simulando. Assim, adotamos a análise de variância, um critério, como teste de inferência. O software utilizado foi o BioStat, versão 5. Os dados foram obtidos diretamente dos neurônios de saída da RNA e refletem a probabilidade para o estado analisado, neste caso, a compulsividade -nossa variável dependente.

Abaixo, temos os dados representados em gráficos para cada tratamento com $n=4$, valor estimado pelo software para um alfa de 5%. A população foi amostrada mediante o emprego de um Método de Monte Carlo definido anteriormente.

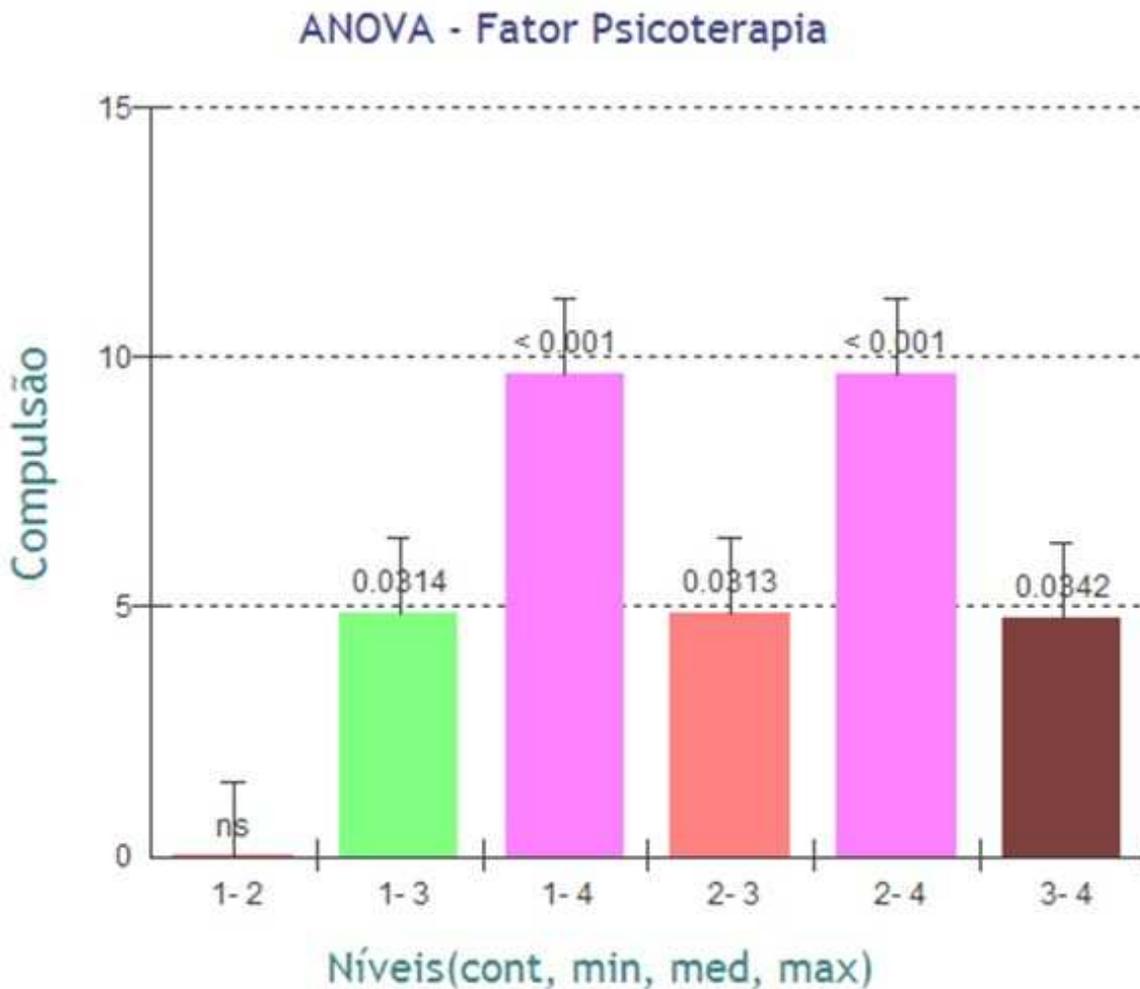


FIG 25: Na figura acima temos a seqüência numérica em ordem crescente representando os níveis: Controle (1), Mínimo (2), Médio (3) e Máximo (4). As barras de erro correspondem ao erro padrão da média (intensidade do estado de compulsão). Anexo IV.

Os valores obtidos demonstram que o tratamento psicoterapêutico aplicado, em quantidade de sessões crescente, altera significativamente o estado de humor do paciente quando comparado ao controle ($p < 0,0014$; $F = 10.6862$). O controle corresponde aos indivíduos que não passaram por qualquer tratamento. Portanto é possível perceber que a partir de um número médio de sessões (coluna: 1-3), já começamos a perceber uma redução significativa do estado de humor compulsivo do paciente virtual. É importante notar também, que o número de sessões do tratamento psicoterapêutico foi normalizado entre 0 e 10 sessões, assim, adotamos um número médio de sessões corresponde a um valor entre 4 e 6 sessões.

ANOVA - Fator Antagonista Opióide

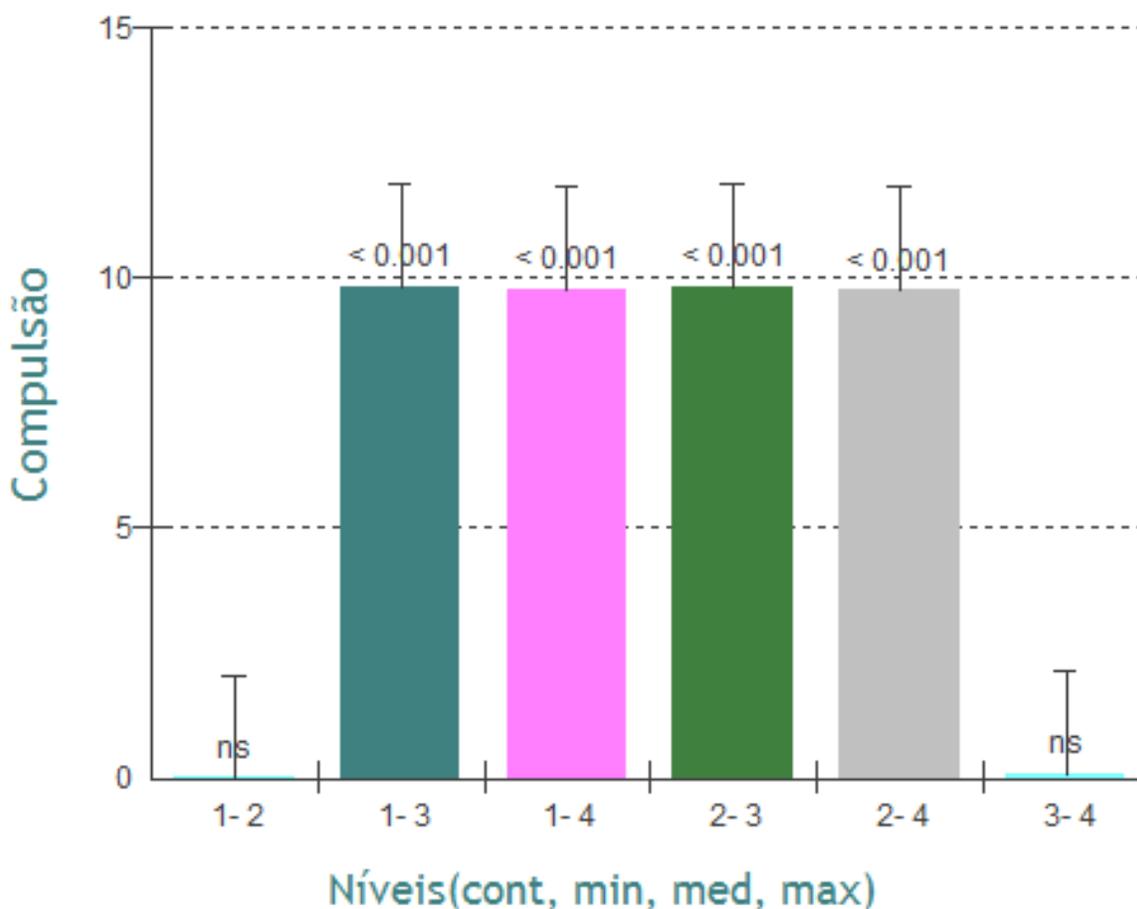


FIG 26: Na figura acima temos a seqüência numérica em ordem crescente representando os níveis: Controle (1), Mínimo (2), Médio (3) e Máximo (4). As barras de erro correspondem ao erro padrão da média (intensidade do estado de compulsão). Anexo IV.

Na FIG II temos os resultados para o antagonista opióide ($F=43285$; $p < 0,0001$), demonstrando que o sistema também foi capaz de simular o efeito produzido por esse tipo de medicamento sobre as três classes de drogas utilizadas (KALIVAS & O'BRAIN, 2008). Neste caso o efeito já se fez notar a partir de uma dosagem média de antagonista opióide. O fato desse tipo de medicamento atuar sobre receptores opióides, reduzindo o desejo do uso da droga, vem sendo considerado um dos mais promissores campos de pesquisa no tratamento da dependência.

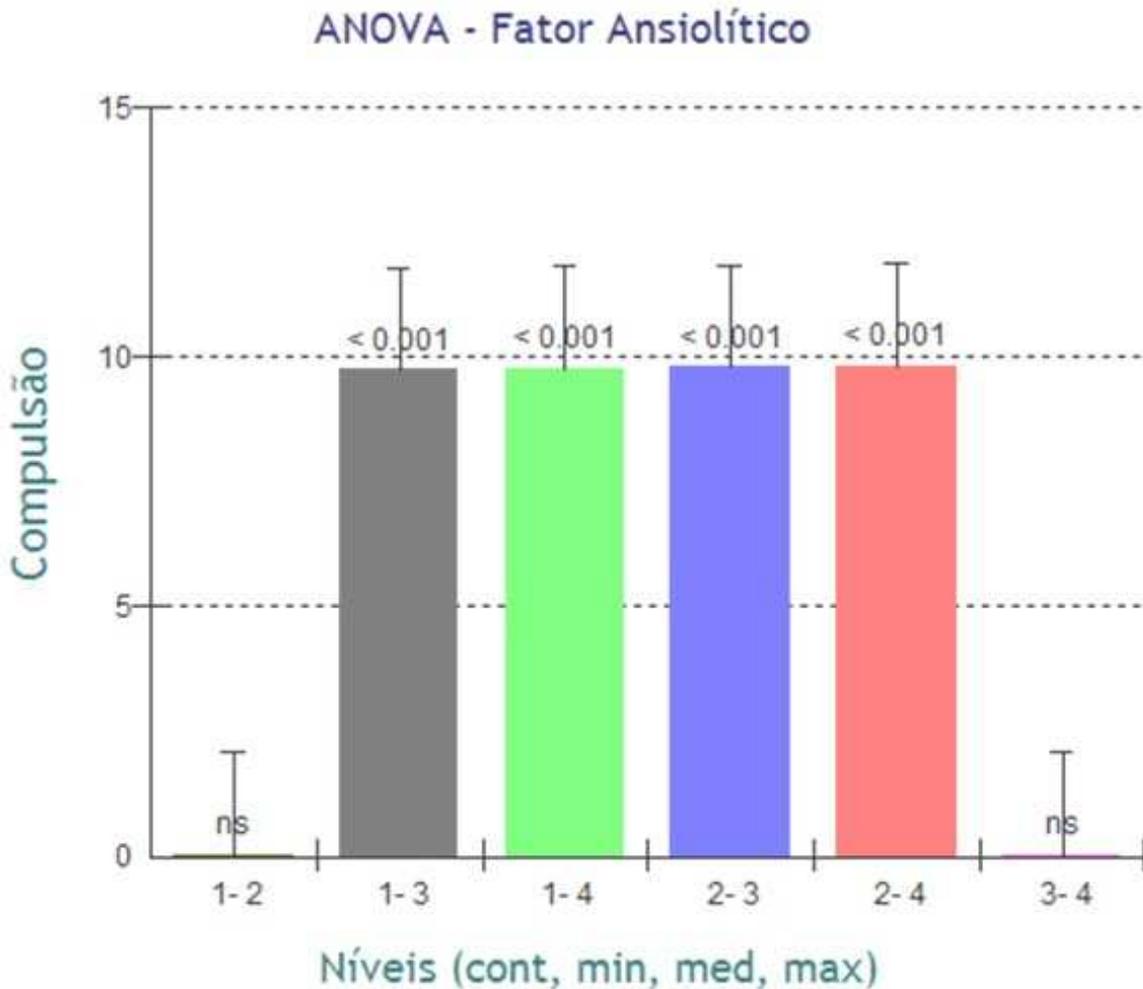


FIG 27: Na figura acima temos a seqüência numérica em ordem crescente representando os níveis: Controle (1), Mínimo (2), Médio (3) e Máximo (4). As barras de erro correspondem ao erro padrão da média (intensidade do estado de compulsão). Anexo IV.

Os valores obtidos (FIGs. 7.3 e 7.4) comprovam a efetividade do tratamento realizado com ansiolítico ($F=58563$; $p<0.0014$) e antidepressivo ($F=39136$; $p < 0,0001$) respectivamente, indicando que o estado de humor compulsivo do paciente sofreu remissão significativa em função da dosagem da medicação utilizada. Contudo, não há diferenças significativas quando comparados níveis mínimos do medicamento com o grupo controle, bem como comparando dosagens médias com níveis de dosagem máximos do medicamento. Como visto anteriormente,

todas as unidades são normalizadas e dividimos os níveis em classe com o intuito de otimizar o número de experimentos.

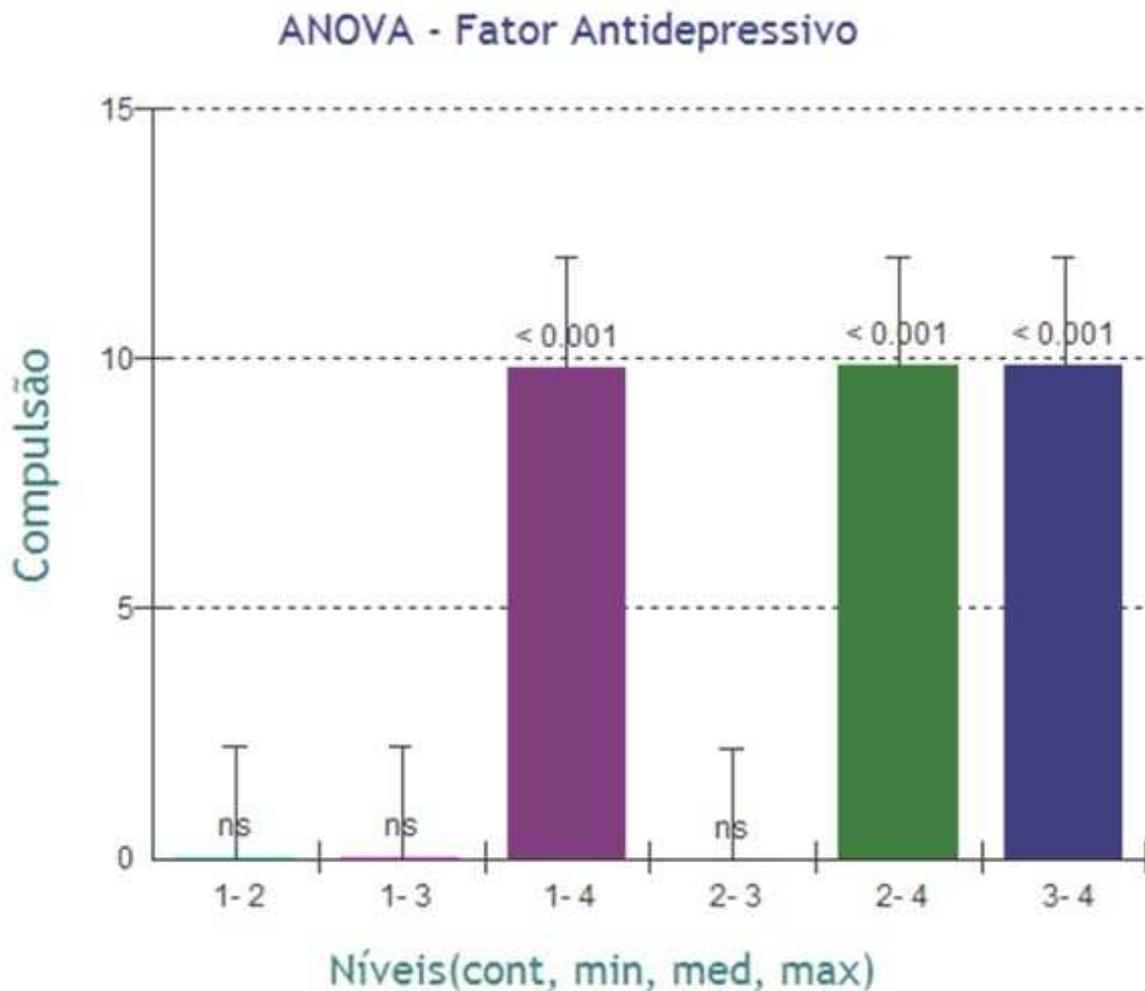


FIG 28: Na figura acima temos a sequência numérica em ordem crescente representando os níveis: Controle (1), Mínimo (2), Médio (3) e Máximo (4). As barras de erro correspondem ao erro padrão da média (intensidade do estado de compulsão). Anexo IV-A a G

É ponto pacífico entre os pesquisadores, que obter um modelo com comportamento idêntico ao sistema real é virtualmente impossível (FILHO, 2008). A qualidade de um modelo teórico pode ser, dentre outras técnicas, avaliada pela semelhança entre os dados advindos da simulação e aqueles provenientes do sistema real. Contudo, torna-se difícil a apreensão de dados reais quando se trata de aspectos comportamentais que emergem do processamento neuronal, o que

nos obriga, de antemão, a elaborar modelos sintéticos do tipo “caixa-preta”, partindo de pressupostos e hipóteses provenientes de experimentos reais isolados, sem considerar aspectos de natureza interna de ambos os sistemas, enfatizando apenas os resultados obtidos.

Nesse ponto o emprego de RNAs torna-se muito eficaz, pois é possível explorar aspectos de natureza estrutural do sistema nervoso ou valer-se da imensa capacidade estatística de uma RNA e seu poder de interpolação para reconhecer padrões, generalizando-os a partir de um pequeno universo amostral (BASHEER & HAJMEER, 2000).

Por considerar apenas em parte a arquitetura interna do sistema real, tornou-se difícil fazer emergir variáveis de resposta secundária, como tolerância e sensibilização, pois nem sempre possuímos um correspondente neural que simular eficientemente processos moleculares ocorrendo em larga escala no interior das células. Este fato impõe certas restrições sobre o uso do software em aplicações clínicas. Entretanto, nosso modelo cumpre bem, conforme atestam as simulações, os requisitos a que fora concebido.

Atualmente estamos trabalhando na implementação de algoritmos mais sofisticados, em linguagem de programação Java, voltada para a internet. O objetivo é estruturá-lo na modalidade de paciente virtual e assim, permitir sua utilização em aplicações clinicam voltadas para o treinamento.

8 SUJEITOS DA PESQUISA

8.1 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA

- Este trabalho visou a aplicação de um software multimedia de simulação dinâmica em aulas práticas de neurofisiologia. Sendo o público alvo, a principio, alunos de graduação cursando a referida disciplina. Assim, o material integrou o corpo básico de métodos utilizados nas aulas práticas de neurofisiologia. Dessa forma o contato com o aluno para a obtenção do TCLE (Anexo I), foi feita pelo pesquisador responsável anteriormente à realização da aula, sendo que, a participação do aluno na aula prática, não estava, em hipótese alguma, vinculada à sua participação como voluntário na pesquisa.
- A razão da utilização de grupos vulneráveis, neste caso alunos de graduação, estava ligada ao fato de que, esperávamos com o software, demonstrar a possibilidade da utilização de simulação dinâmica computacional como alternativa pedagógica em aulas práticas que visam apenas processos demonstrativos, sem a necessidade da aquisição de habilidades psicomotoras, por exemplo.
- Não havia desconfortos ou riscos previsíveis para o voluntário em sua participação na pesquisa, uma vez que todo o processo era realizado em microcomputadores contendo uma versão do software, de minha autoria, devidamente instalado e, ao final, o aluno que voluntariamente decidisse participar, deveria preencher um questionário contendo dez perguntas objetivas sobre a qualidade do software. O software simula, interativamente, por meio de redes neurais artificiais e autômatos finitos a ação de drogas de abuso sobre o sistema nervoso central, permitindo ao aluno compreender, de forma mais abrangente, as alterações funcionais e estruturais que surgem no organismo em decorrência do uso dessas substâncias. Vale salientar, que esse tipo de aula prática seria impossível de ser realizada com seres humanos e,

além disso, elimina o sacrifício desnecessário de animais em aulas de graduação.

- Para assegurar o anonimato do participante o questionário de avaliação da qualidade do software não continha qualquer tipo de identificação do respondente.
- Após a utilização do material em aula, os participantes tiveram um prazo de até uma semana para devolver o questionário, sendo que todos foram entregues, ao pesquisador responsável, em um único montante, em um envelope fechado. Essa medida foi para assegurar que não haveria possibilidade de vincular o participante às respostas emitidas.

8.2 SUBETAPAS DE UTILIZAÇÃO DO SOFTWARE

Após a conclusão do projeto piloto e aprovação do Comitê de ética em pesquisa (Cep-UESB, nº 108, Anexo I) iniciamos os trabalhos com acadêmicos das áreas de saúde e ciências biológicas da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia, no período de março a setembro de 2008.

No total 86 alunos tomaram parte do experimento sendo 13,9% alunos do segundo período do curso de enfermagem; 19,7% graduandos do segundo período do curso de odontologia e 33,6% constituído por alunos do quarto período do curso de ciências biológicas (licenciatura e bacharelado). O tópico neurofisiologia faz parte da ementa da disciplina fisiologia humana nos cursos citados e contempla os pontos relacionados à neurofisiologia geral e funções superiores do sistema nervoso central. A disciplina foi ministrada normalmente por mim e por professores do departamento, sendo que, ao final do módulo de neurofisiologia (que abrange a I unidade), três aulas teóricas sobre dependência de drogas foram ministradas por mim, em todas as turmas. As aulas versavam sobre:

- i)** Emoção
- ii)** Memória e aprendizado.
- iii)** Estresse.
- iv)** Transtornos de humor.
- v)** Comunicação celular e mecanismo de ação das drogas.

A manipulação experimental do software ocorreu nos laboratórios de informática da saúde e do centro de aperfeiçoamento profissional da Uesb (CAP). Uma primeira abordagem foi utilizada para que os alunos tomassem contato com o software e operasse livremente sobre sua interface, após o que, iniciamos os procedimentos para a execução das simulações. Esse processo foi feito mediante a escolha do tema e em seguida a elaboração dos protocolos de tratamento. Abaixo, descrevemos o processo de manipulação do software realizado em duas etapas:

- 1) A primeira etapa consistiu em criar um paciente virtual em estado normal e, em seguida, tornando-lo adicto mediante a aplicação gradual de álcool, opióides ou cocaína. A escolha da droga ficou a cargo de cada grupo, constituído em média por quatro alunos. Contudo, parâmetros como dosagem e tempo de exposição à droga foram determinadas pelo instrutor, com fins de padronização dos experimentos.
- 2) A segunda subetapa consistiu em propor um tratamento para o paciente virtual combinando a administração de psicofármacos (antagonista opióide, antidepressivo e ansiolítico) além de terapia comportamental. O desafio geral do software (assim como em um jogo) baseava-se em trazer o paciente virtual ao estado mais próximo possível do seu normal, anterior à dependência, quando então, o usuário seria informado pelo programa que o objetivo havia sido alcançado com êxito. Para isso, a elaboração e implementação das estratégias de tratamento ficaram a critério de cada grupo e de seu conhecimento prévio acerca do tema.

A cada tentativa, aplicavam o tratamento proposto e avaliavam a frequência de recaídas (estado compulsivo) após a suspensão do mesmo. O software exibia em um de seus painéis os estados comportamentais do paciente (Normal, Deprimido, Eufórico e Compulsivo), juntamente com o nível de tolerância e sensibilização das redes neurais.

9 AVALIAÇÃO

Neste trabalho adotaremos dois modelos de análise, um quantitativo e outro qualitativo. No modelo quantitativo empregamos duas estratégias diferentes: uma baseada em lógica *fuzzy* ou nebulosa, de uso frequente nas engenharias e outro, desenvolvido pelo autor, denominado *Análise de Suporte Conceitual (ASC)*. A implementação do ASC se deu a partir de algoritmos estatísticos de mineração de dados modificados para perfazer análises da quantidade de informação de relações conceituais.

O foco na usabilidade do software foi o que direcionou nosso modelo de avaliação qualitativa e o desenvolvemos com base em um conjunto de proposições elaboradas por Kneebone (2003), segundo as quais retiramos excertos dos relatórios redigidos pelos alunos durante os experimentos. A seguir descreveremos sucintamente cada um dos modelos mencionados acima, começando pela avaliação qualitativa.

9.1 AVALIAÇÃO QUALITATIVA

Conforme salientado no começo desta sessão, uma parte deste estudo assume caráter qualitativo e assim, utilizamos um método descritivo para obter

informações a respeito da usabilidade do material e sua inserção no contexto da disciplina por meio de declarações fornecidas pelos usuários.

A avaliação qualitativa visa o porquê das coisas, sem contudo, quantificar valores ou mesmo submeter fatos à prova – como ocorre na visão positivista –, pois os pesquisadores que fazem uso dessa abordagem estão mais interessados na observação do fenômeno e não no fato em si.

Um dos métodos mais amplamente utilizados na pesquisa qualitativa é a *análise de conteúdo*, pois tem como ponto de partida a mensagem, seja ela verbal, gestual ou figurativa (YOKAICHIYA, GALEMBECK & TORRES apud FRANCO, 2003). Em qualquer situação, para tomar posse desse conhecimento, o investigador necessita interagir com seu objeto de estudo, tornando-se, ao mesmo tempo, sujeito e objeto, numa relação naturalmente íntima, não podendo portanto dissociar-se dela (GARNICA, 1997).

Para Martins e Bogus (1989), o pesquisador deve dirigir sua lente de observação a uma realidade de mundo em termos da possibilidade de ocorrência de fenômenos e não de fatos. Fatos são objetivos e fenômenos são entidades de natureza mais complexa, capazes de se revelar a si mesmas.

Assim, a avaliação qualitativa do software foi estruturada com o intuito de verificar o aspecto didático e da usabilidade, tendo por base a ergonomia cognitiva.

De acordo com a ISO 9241 (1999), usabilidade refere-se à capacidade de um produto ser facilmente usado, podendo ser avaliada por métricas, como: eficiência, eficácia e satisfação do usuário (ABRAHAO & SILVINO, 2005; SANTOS *et al.*, 2007). Contudo, um objeto computadorizado a ser utilizado em um ambiente de ensino, além da usabilidade, precisa cumprir requisitos pedagógicos e ergonômicos. O software *Prometheus* foi desenhado a partir de uma abordagem cognitivista, com foco na interação do aluno e seu ambiente de descoberta.

Dessa forma, implementamos uma análise de conteúdo dos relatórios

experimentais de manipulação do software, segundo os quatro princípios postulados por Kneebone, (2003) a respeito das vantagens de utilização de simulações em ambientes de ensino, as quais enumerarei a seguir:

- i) O tempo do treinamento pode ser determinado pelas necessidades de quem aprende, não dependendo de terceiros.
- ii) Em razão de ser um ambiente virtual, o aprendiz se sente livre e encorajado para avaliar situações das quais não poderia falhar.
- iii) A capacidade de rastrear funções e parâmetros intrínsecos no ambiente de simulação oferece a possibilidade da criação de um mapa detalhado da evolução do aluno. Em nosso caso esse rastreamento se deu de forma indireta, mediante a avaliação dos roteiros experimentais.
- iv) Por fim, a capacidade dos simuladores em fornecer parâmetros de retorno torna-se uma ferramenta ideal para o aprendizado colaborativo ou mesmo individual.

Os roteiros foram elaborados (extraclasse) pelos alunos a partir dos experimentos de simulação. Todos redigidos em forma de artigo, como parte dos objetivos de dar continuidade ao ciclo de trabalho científico, cuja estrutura se estende da elaboração da tese à análise dos resultados. Abaixo, estabelecemos um paralelo entre trechos extraídos dos relatórios (das sessões: conclusão e análise de resultados) com os pressupostos estabelecidos por Kneebone (2003):

- i) **Tempo de simulação:** No contexto educacional, simulações computacionais privilegiam a descoberta e a interatividade. Assim, é possível ao aluno propor questões com base em seus próprios conceitos e simplesmente testar suas hipóteses de maneira quase que ilimitada, em períodos de tempo relativamente curtos.

Tempo de Simulação

ENF1: "(...) Após se tornar adicto, reduziu-se a quantidade de droga administrada até 2 unidades de cocaína, durante 400 épocas, quando então o paciente apresentou-se em estado compulsivo devido à tolerância adquirida a esta substância."

ENF2: "Inicialmente foi administrada uma dose de três unidades da substância por um tempo de duração de dez unidades. A seguir, o comportamento do paciente foi testado e, como resultado, observou-se alterações sutis no seu estado psicológico."

ODT3: "No segundo momento foi estabelecido ao paciente um aumento na quantidade de tempo do tratamento que estava em 900 t e passou pra 1000 t, utilizando a mesma quantidade de psicoterapia e naltrexona(...)"

ODT5: "Na terceira fase foi aumentada para 900 duração com; 2 dose de Naltrexona, 1 dose de Antidepressivo e 7 seções psicoterapicas."

ii) Segurança do ambiente: O ponto a ser destacado aqui diz respeito à liberdade experimentada pelo aluno no ambiente de simulação, além desse aspecto lúdico, salientamos também a facilidade na elaboração e avaliação de estratégias para alterar o estado do paciente por meio da manipulação de parâmetros fisiológicos. Algo impossível de ser realizado com humanos em situação real:

Segurança do Ambiente

ENF1: "Após sucessivas administrações de crescentes unidades de cocaína o paciente tornou-se adicto. Desejando-se observar o comportamento que seria apresentado por ele, diminuiu-se as unidades da droga, e este se tornou compulsivo."

ODT5: "O paciente inicialmente se encontrava em um estado de compulsividade alcoólica, e foi ministrado 4 doses de Naltrexona aliada há 9 seções psicoterapicas com duração de 100 sem suspender o uso do álcool(2)."

BIO1: "Iniciou-se então, um tratamento visando a recuperação do paciente. Foi administrada uma dose de cinco unidades de ansiolítico para reduzir o estado compulsivo e uma unidade de naltrexona. (...)Verificou-se que o tratamento anterior não foi suficiente, visto que não foi possível o retorno para o estado inicial normal do individuo."

BIO7: No segundo contato do paciente com a droga, conservouse 4 unidades de cocaína, porem alterouse o tempo para 200 vezes. A dosagem administrada desencadeou abstinência profunda, visto que a quantidade foi insuficiente, havendo uma queda no estado eufórico de 9.780 para 0.254, e um pequeno acréscimo no estado deprimido para 1.229, chegando o paciente ao estado de compulsão de 9.883.

BIO11: "Após a redução da dose de cocaína de três unidades para 1 unidade, conservando o tempo de administração, observouse um quadro compulsivo de intensa atividade da amígdala, como se vê na imagem, a área destacada em vermelho.

BIO16: "No experimento seguinte, aplicou-se a droga cocaína no paciente normal para induzi-lo ao vicio, adicionando-se três unidades da droga, durante 100 unidades de tempo

iii-iv) Rastreamento de funções e feedback: Conforme mencionamos na sessão introdutória, além de avaliar o modelo computacional também intencionávamos reduzir o nível de abstração conceitual, facilitando de antemão a fixação de conceitos chave, que do contrário, poderiam se perder em meio à complexidade teórica. Uma boa ilustração para esse fim, diz respeito ao aspecto neuroanatômico, tradicionalmente foco de dificuldades no entendimento das neurociências, no entanto, como podemos observar, houve um encorajamento para que diversos aspectos comportamentais, exibidos pelos pacientes virtuais no software, fossem analisados à luz do contexto neuroanatômico e neurofisiológico, graças à capacidade do software em rastrear parâmetros e fornecer retorno ao usuário.

Rastreamento de Funções e Feedback

ENF2: "Após ser administrada uma segunda dose da substância com a mesma quantidade e tempo de duração, o paciente apresenta quadro diferente do anterior. Há uma grande redução da variável normal de 9,562 para 0,171 enquanto que a variável eufórico sofre grande aumento de 0,200 para 9,753."

BIO1: "É possível observar no monitor de atividades do software a alta taxa de sensibilização do paciente ao álcool e seu estado de relativa normalidade."

BIO1: "Foi reduzida então, a dose de álcool de cinco unidades para duas unidades, conservando o tempo de administração. Observou-se agora um quadro compulsivo e intensa atividade da amígdala, como se vê na imagem, a área destacada em vermelho."

BIO7: "A partir de análise do monitor de atividades (corte sagital do cérebro) percebe-se a coloração azul esverdeada nas amígdalas, significando baixa atividade."

BIO11: "Os estados psicológicos desse paciente, assim como a sua taxa de sensibilização à substância, são monitorados por gráficos, e a atividade da área cerebral estudada que, neste caso, é a amígdala, é acompanhada por imagens tomográficas."

BIO14: "Em seguida o comportamento do paciente foi testado obtendo os seguintes resultados: o paciente encontrava-se eufórico apresentando 9,789 de euforia, sua dependência cai para 0,00084. Contudo não alterando o estado da amígdala(...)"

BIO3: "Observamos através dos gráficos os estados de transição de humor do indivíduo, onde a cada quantidade ingerida se elevava seu grau de euforia, ao qual sua sensibilidade variava de acordo com o aumento da mesma, demonstrando que quanto maior a tolerância, mais possível uma dependência."

ENF1: foi possível compreender como as drogas atuam no desequilíbrio das vias serotoninérgicas e dopaminérgicas do sistema límbico de recompensa, proporcionando-nos assim, abordar conceitos como dependência, drogadição, tolerância e abstinência.

B1011: "Por meio dos estudos realizados tornou-se possível a análise da dependência da cocaína, bem como seus efeitos no sistema mesolímbico, a via neurológica mais envolvida, no qual o uso freqüente faz."

ENF2: "Após ser administrada uma segunda dose da substância com a mesma quantidade e tempo de duração, o paciente apresenta quadro diferente do anterior. Há uma grande redução da variável normal de 9,562 para 0,171 enquanto que a variável eufórico sofre grande aumento de 0,200 para 9,753."

B101: "É possível observar no monitor de atividades do software a alta taxa de sensibilização do paciente ao álcool e seu estado de relativa normalidade."

B101: "Foi reduzida então, a dose de álcool de cinco unidades para duas unidades, conservando o tempo de administração. Observou-se agora um quadro compulsivo e intensa atividade da amígdala, como se vê na imagem, a área destacada em vermelho."

B107: "A partir de análise do monitor de atividades (corte sagital do cérebro) percebe-se a coloração azul esverdeada nas amígdalas, significando baixa atividade."

B1011: "Os estados psicológicos desse paciente, assim como a sua taxa de sensibilização à substância, são monitorados por gráficos, e a atividade da área cerebral estudada que, neste caso, é a amígdala, é acompanhada por imagens tomográficas."

B1014: "Em seguida o comportamento do paciente foi testado obtendo os seguintes resultados: o paciente encontrava-se eufórico apresentado 9.789 de euforia, sua dependência caiu para 0,0084. Contudo não alterando o estado da amígdala(...)"

B103: "Observamos através dos gráficos os estados de transição de humor do indivíduo, onde a cada quantidade ingerida se elevava seu grau de euforia, ao qual sua sensibilidade variava de acordo o aumento da mesma, demonstrando que quanto maior a tolerância, mais possível uma dependência."

É possível perceber que o software mediou a correlação de conceitos por um via contextualizada, não estanque, ligando aspectos comportamentais com modificações eletroquímicas provocadas pelo constante insulto de drogas de abuso sobre as redes neurais no encéfalo.

9.2 AVALIAÇÃO QUANTITATIVA

Na avaliação quantitativa o pesquisador busca o estabelecimento de relações interváriáveis por meio da dependência funcional entre elas, cujo objetivo é investigar a maneira como os eventos se sucedem. Porém, nem sempre é possível estabelecer relações claras com as variáveis que modelam um sistema, seja porque o número delas é demasiadamente grande ou porque o sistema apresenta fenômenos cuja descrição por meio de equações matemáticas não possa ser feita de forma adequada. Em situações como estas é necessário recorrer a técnicas representacionais não convencionais.

Em nosso trabalho, por exemplo, precisávamos quantificar o nível de usabilidade do nosso software a partir de um questionário aplicado aos alunos (Anexo II). Em outros termos tínhamos que transformar uma percepção (variável subjetiva), em uma grandeza capaz de ser quantificada. Para esse fim, recorreremos à utilização de lógica *fuzzy* ou nebulosa (ZADEH, 1988; ZADEH, 1989).

Tradicionalmente na lógica clássica, a pertinência de um elemento a determinado conjunto assume caráter bivalente, do tipo verdadeiro ou falso. Na lógica *fuzzy*, um elemento pode pertencer parcialmente a um conjunto assumindo valores que varrem uma faixa entre $[0,1]$, com o valor $[0]$ representando impertinência e $[1]$ correspondendo à pertinência total ao conjunto.

Por tratar quantitativamente de relações imprecisas entre variáveis - contrastando com o formalismo rígido do sistema binário (ZADEH, 1989; SUGENO & YASUKAWA, 1993) -, a lógica *fuzzy* se presta muito bem para representar modelos de comportamento humano, estabelecidos a partir de conceitos, como por exemplo, avaliação de atitudes, nos quais as respostas obtidas pelo sistema são representadas por variáveis linguísticas como: concordo fortemente, discordo, discordo parcialmente e assim por diante.

O grau de pertinência de uma variável a um conjunto dado é definido por meio de uma função que pode assumir diversas formas. Comumente essas funções são do tipo: triangulares, trapezoidais, gaussianas e exponenciais. Não há um

formula pré-definida para se estabelecer quais funções devem ser usadas. Em geral este processo é modelado pelo experimentador em concordância com a natureza do sistema e as variáveis que ele espera avaliar.

Assim como na lógica clássica, em sistemas nebulosos também utilizamos operadores para realizar operações lógicas entre conjuntos, sendo o T-Norm e o T-Conorm os dois operadores padrão que utilizaremos aqui.

Uma variável linguística é uma entidade matemática definida dentro de um escopo, uma faixa de valor, que pode ser combinada com diversas outras variáveis por meio de operadores. O operador T-Norm, também conhecido como *min* é o operador nebuloso de interseção definido pela função de pertinência:

$$\mu_{A \otimes B}(x) = \min\{\mu_A(x), \mu_B(x)\} \quad 9.2-1$$

μ corresponde à pertinência do elemento x ao conjunto A e B . De forma análoga, o operador T-Conorm ou *max* é definido pela função de pertinência que se segue:

$$\mu_{A \oplus B}(x) = \max\{\mu_A(x), \mu_B(x)\} \quad 9.2-2$$

μ corresponde à pertinência do elemento x entre os conjuntos A ou B . Na FIG 29 elaboramos um exemplo fictício sobre os principais formas de se operar sobre conjuntos *fuzzy*.

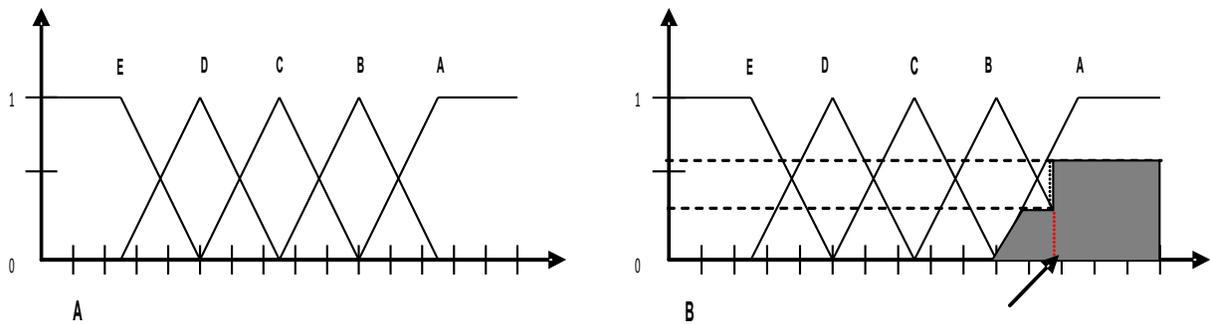
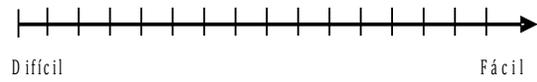


FIG 29: Na figura acima (parte A), temos a representação da escala analógica (numérica), combinada com termos linguísticos (letras). Cada letra pode receber uma conceituação dependendo do item avaliado. O aluno indicava sua resposta mediante a marcação de um ponto sobre a abscissa do gráfico, correspondente ao conceito dado a uma determinada questão. Através da aplicação de operadores fuzzy, é possível então realizar-se uma combinação de todos os itens pontuados pelo respondente, obtendo-se um conceito geral da qualidade do software para cada aluno, agregando-se os valores em seguida para todas as turmas. Na parte B da figura, temos a ilustração de uma suposta avaliação na qual o indivíduo atribui, para um determinado item, um valor entre os conceitos B e A (seta), que poderiam representar Bom e Excelente, por exemplo. A interseção das linhas tracejadas da ordenada com a projeção do ponto marcado na abscissa (seta) determina o grau de pertinência para aquele ponto em relação ao conjunto dos conceitos. Assim, teríamos uma resposta composta por aproximadamente 30% de Bom, e 60% de Excelente (Não é necessário normalizar). Encontrar o centro de gravidade da área resultante corresponde ao processo de defuzzificação, que é o equivalente à obtenção de um único valor mesclado pelos dois termos B e A. Neste exemplo, teríamos um vetor de saída $[0; 0; 0; 0,3; 0,6]$, que pode ser combinado com questões restantes para produzir uma resposta única por indivíduo, tão qualitativa quanto "mais ou menos" e "excelente, por exemplo".

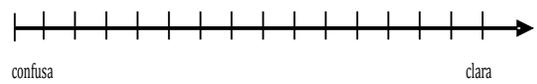
Para cumprir esta etapa de avaliação (ergonomia cognitiva) (TERRIEN & LOIOLA, 2001; ABRAHAO & SILVINO, 2005), pedimos aos alunos, de forma voluntária, mediante anuência do termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I), que respondessem a um questionário (Anexo II), adaptado de Tomas Reeaves, contendo dez questões obedecendo aos aspectos pedagógicos e ergonômicos:

i) Aspecto pedagógico:

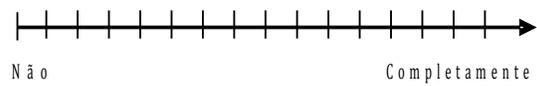
3. Carga Cognitiva (conteúdo):



6. Apresentação da informação:

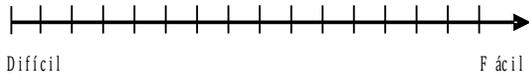


10. Atende aos objetivos propostos?

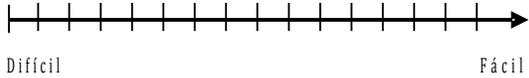


ii) Aspectos ergonômicos:

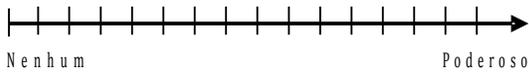
1. Facilidade de Utilização:



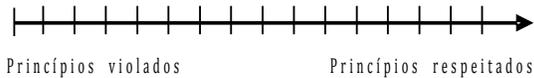
2. Navegação:



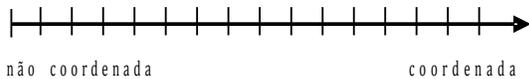
4. Mapeamento (se refere à habilidade do programa em orientar a navegação do usuário através do software).:



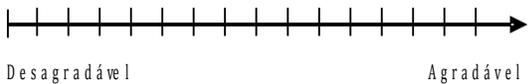
5. Design de Tela (objetos desproporcionais ou dispostos aleatoriamente pela tela, por exemplo):



7. Integração de diferentes meios (imagens, textos, gráficos e outros):



8. Estética:



9. Funcionalidade Geral (apresenta problemas de funcionamento?):



As respostas foram grafadas sobre uma escala analógica (de zero a dez) e posteriormente convertidas para um intervalo *fuzzy* (ZADEH, 1988) de 5 níveis (LIKERT, 1932), ponderados em graus de importância por 2 especialistas conforme veremos a seguir.

9.2.1 Ergonomia cognitiva-I(Aplicação fuzzy)

Nossa população foi constituída por 86 alunos, contudo a homogeneidade dos dados nós permitiu selecionar uma amostra aleatória de 22 respondentes. As respostas foram agrupadas em cinco níveis (fuzificação) e tabuladas em concordância com a frequência das respostas (LIKERT, e fuzzy).

Aplicamos o operador min para obter a interseção das respostas (Q1 a Q10) de um mesmo individuo conforme a equação:

$$\mu (Q_1 \otimes Q_2 \otimes \dots \otimes Q_n) = \min(\mu_{mb}(Q_1), \mu_{bx}(Q_2), \dots, \mu_{ma}(Q_{10})) \quad 9.2.1-1$$

e o operador max para quantificar o nível de usabilidade geral do software concatenando as respostas de todos os usuários. Coluna usabilidade da TABELA – III.

$$\mu (Q_1 \oplus Q_2 \otimes Q_n) = \max(\mu_{mb}(Q_1), \mu_{bx}(Q_2), \dots, \mu_{ma}(Q_{10})) \quad 9.2.1-2$$

Nas equações acima, μ corresponde ao grau de pertinência de cada questão em relação ao universo de discurso Usabilidade e foi obtida por meio de dois especialistas respondendo a um questionário (Anexo III). Por fim demos início ao processo de defuzificação a partir do cálculo do centróide (CG) por meio da equação

$$CG = \frac{\sum_{j=1}^{10} Q_j \mu_j}{\sum_{j=1}^{10} \mu} \quad 9.2.1-3$$

na qual Q representa as questões (j=1 a 10) multiplicadas por μ o grau de pertinência ou fator de ponderação.

TABELA 9.2.1-1 - Cálculo da Usabilidade											
NÍVEIS	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4	Q 5	Q 6	Q 7	Q 8	Q 9	Q 10	USABILIDADE
MB	5 %	12.5 %	0.0 %	10.5 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0 %
BX	0 %	6.3 %	0.0 %	10.5 %	0.0 %	0.0 %	5.3 %	0.0 %	0.0 %	0.0 %	0 %
ME	15 %	6.3 %	25.0 %	21.1 %	5.0 %	15.0 %	5.3 %	10.0 %	10.5 %	15.0 %	5 %
AL	65 %	56.3 %	70.0 %	57.9 %	70.0 %	65.0 %	52.6 %	65.0 %	68.4 %	45.0 %	45 %
MA	15 %	18.8 %	5.0 %	0.0 %	25.0 %	20.0 %	36.8 %	25.0 %	21.1 %	40.0 %	0 %
TOTAL	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	100.0 %	45 %

Tabela III: Na tabela acima, o cálculo inicial para determinar o centróide (CG) da variável usabilidade geral, foi feito a partir das frequências de respostas utilizando-se o operador min, interseção e Max, agregação. Conforme é possível observar, a linha destacada em negrito contemplou 45% das respostas avaliadas. Este resultado foi utilizado para o cálculo do CG, ponderado este valor por suas respectivas pertinências estabelecidas por dois especialistas em desenho e utilização de software. (MB) corresponde a Muito Baixo, (BX) a Baixo, (ME) Mediano, (AL) Alto e (MA) Muito Alto.

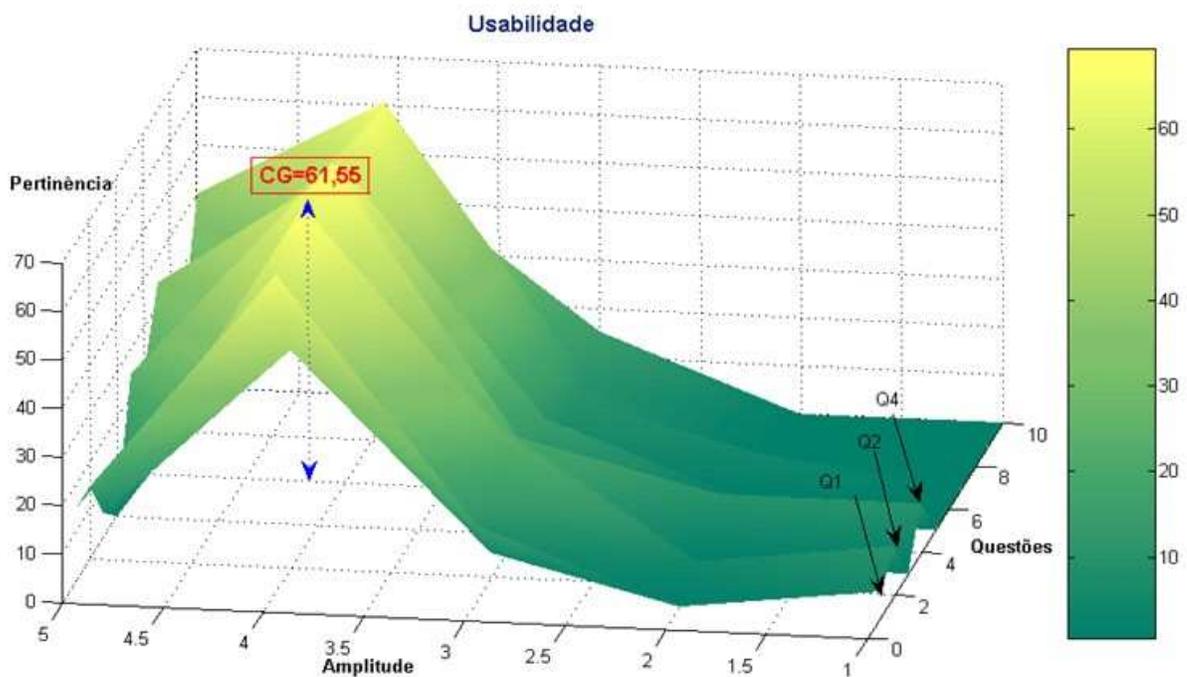


FIG 30: No gráfico acima é possível verificar a amplitude e o centróide (CG) das respostas para o fator Usabilidade. Em sistemas nebulosos uma variável perde precisão em seus limites (fuzificação) passando a ser representada por atributos linguísticos ou níveis, que neste caso variou de 1 a 5 e representava, por meio de números triangulares, o intervalo: Muito Baixo, Baixo, Mediano, Alto e Muito Alto. O cálculo do CG nos dá uma ideia da confiabilidade ou pertinência da resposta final (defuzificada) sobre o intervalo obtido. Q1, Q2 e Q4 correspondem às respectivas questões nas quais uma pequena fração das avaliações (setas) recaiu sobre o intervalo de amplitude Muito Baixo (entre 0 e 1,5).

Conforme podemos observar na TABELA -III e FIG 30, o critério Usabilidade Geral obteve amplitude de 45% ou 4,5 e CG de 61,55%, o equivalente à categoria **Alto** (4,5) com pertinência de 61,55%, indicando que a experiência fora bem sucedida no que concerne à utilização do modelo virtual de dependência de droga na implementação desse tipo de aula como alternativa a aulas práticas tradicionais.

É interessante notar (FIG 30), que embora as questões Q1 (Facilidade de utilização), Q2 (Navegabilidade) e Q4 (Mapeamento de respostas do usuário) tenham obtido um índice alto na avaliação geral, em torno de 10% dos usuários as classificaram nos níveis Baixo e Muito Baixo. À exceção de Q4 cujo critério não fora considerado para a construção do *Prometheus*, por julgarmos desnecessário, a baixa classificação em Q1 e Q2 (aspectos da utilização), pode ter sido decorrente da complexidade inerente ao problema de tentar simular aspectos comportamentais humanos. Fato que exige um número considerável de variáveis relacionadas não linearmente e um mecanismo de representação nem sempre eficaz para o nível de graduação.

Simulações de modelos neurais são uma ferramenta valiosa no ambiente acadêmico, tanto para o estudante quanto para o pesquisador. Para o estudante, simulações podem ser um meio ricamente ilustrativo e interativo de aprendizagem. Para o pesquisador, utilizar simulações constitui-se em passo fundamental para se elaborar novos experimentos, além de poder testar ou prever novas hipóteses (LORENZ & EGELHAAF, 2008).

Do ponto de vista pedagógico, a adequação do uso de simulações computacionais no ensino de neurociências especificamente, pode ser obtida a partir de três grandes linhas. Normalmente, todas elas se adéquam à utilização de técnicas de aprendizado guiado por descoberta, na qual se insere abordagens do tipo procedural e explanatória para se chegar aos resultados desejados, conforme veremos a seguir (LORENZ & EGELHAAF, 2008).

- i) ***Simulações científicas:*** Nesse tipo de abordagem segue-se o fluxo de um trabalho científico completo. O objetivo da simulação está centrado na pesquisa em ciências cognitivas e neurociências computacionais, sob a qual todo o processo da experimentação, incluindo o desenho e a implementação de rotinas computacionais é de responsabilidade do próprio aprendiz. Por esse motivo, normalmente encontra-se restrita a um público de graduação avançado e pós-graduação, com alguma inclinação para ciência da computação, capaz de lidar com programação numérica e linguagens específicas, como: PDP++ e Matlab por exemplo.

- ii) ***Abordagem pré-compiladas:*** Nesse tipo de abordagem o aprendiz inicia-se a partir de softwares pré-concebidos como Genesis e Neuron, por exemplo. Assim, mantém seus objetivos centrados na análise do modelo e avaliação dos resultados da simulação. Exige, porém, uma base conceitual relativamente ampla em neurociências.

- iii) ***Simulações educacionais:*** na abordagem educacional o foco encontra-se voltado para a fenomenologia do modelo em avaliação. Visa-se, comumente, explorar as habilidades educacionais seguindo-se um contexto instrucional baseado em aprendizado guiado por descoberta. Por sua natureza pedagógica, esse tipo de abordagem requer interfaces gráficas amigáveis, auto-dirigidas, pois são destinadas a uma representação muito próxima do sistema real. De fato, essa foi a abordagem eleita por nós para dirigir a implementação do nosso software.

Uma interface ricamente contextualizada na abordagem educacional é de suma importância para que o processo de simulação possa cumprir os objetivos a que tenha sido desenhado (VALENTE, 1989). A quantidade de informação deve ser obtida sobre todo o processo e a forma como o software dialoga com o usuário diz muito a respeito das suas implicação na formação de mapas cognitivos.

Nosso programa Prometheus é uma ferramenta computacional que combina uma interface gráfica de alta resolução operando sobre uma base que executa algoritmos de inteligência artificial. Do ponto de vista da simulação, o programa foi implementado com o intuito de tornar toda essa complexidade transparente ao usuário, como de fato, preconiza a abordagem educacional. Assim sendo, tanto o professor, quanto o aluno permanecem livres para focar apenas o aspecto da proposição, coleta (simulação) e análise dos dados experimentais.

9.2.2 Ergonomia Cognitiva II: Análise de Suporte Conceitual (ASC)

Para a consecução da segunda e última etapa da avaliação qualitativa (pedagógico-conceitual) delegamos aos grupos a tarefa de elaborar e responder dez questões correlacionando os experimentos realizados no software com quaisquer outros tópicos de funções superiores do SNC (o objetivo da tarefa não foi informado aos alunos). O mérito da avaliação das questões não se deu no âmbito da veracidade das respostas, mas sim, nas relações conceituais das variáveis estabelecidas no enunciado das perguntas. Estas perguntas foram elaboradas extraclasse e faziam parte dos anexos dos relatórios em forma de artigos científicos. Este processo de avaliação foi obtido por meio de uma nova técnica de análise, desenvolvido pelo autor, denominada análise de suporte conceitual, discutida a diante.

Recorremos à utilização de recursos derivadas da mineração de dados e teoria da informação (GOLDSCHMIDT & PASSOS, 2005) para inaugurar esta nova

forma de abordagem conteudista, a qual chamamos Análise de Suporte Conceitual (ASC). Conforme mencionado no começo desta sessão, além dos relatórios experimentais escritos em forma de artigos científicos, pedimos aos grupos que também elaborassem dez questões com suas respectivas respostas, para tanto, criamos um banco de dados J com um total de 22 itens chave, TABELA - IV e obtidos a partir das questões elaboradas pelos grupos, FIG 31.

<i>ID</i>	<i>CONCEITOS</i>	<i>ID</i>	<i>CONCEITOS</i>
1	<i>Dependência de drogas</i>	1 2	<i>Neurotransmissores</i>
2	<i>Tolerância</i>	1 3	<i>Sistema de Recompensa</i>
3	<i>Abstinência</i>	1 4	<i>Compulsão</i>
4	<i>Sensibilização</i>	1 5	<i>Drogadição*</i>
5	<i>Núcleo Acumbens</i>	1 6	<i>Ânsia</i>
6	<i>Amígdala</i>	1 7	<i>Reforço</i>
7	<i>Córtex Pré-Frontal</i>	1 8	<i>Motricidade</i>
8	<i>Tipos de droga</i>	1 9	<i>Sono</i>
9	<i>Memória</i>	2 0	<i>Sinalização</i>
1 0	<i>Recaída</i>	2 1	<i>Tratamento</i>
1 1	<i>Estresse</i>	2 2	<i>Depressão</i>

Tabela IV- Identificação dos conceitos extraídos dos relatórios (artigos)

TURMA	ITEMSET	TURMA	ITEMSET
EN F 1	1 2 3 4 5 6 8 9 10 12	B I O 5	2 8 12 13 21
EN F 2	1 3 5 8 10 11 12 14	B I O 6	8 9 12 13 21
EN F 3	1 5 7 8 10 11 14 16 17	B I O 7	2 8 4 12 13 20
EN F 4	18 28	B I O 8	6 8 23
O D T 1	8 10	B I O 9	1 5 8 9 10 12 14 21 22
O D T 2	1 8 12 21	B I O 10	1 8 14 15 21
O D T 3	8 12 17 21	B I O 11	1 2 3 7 8 12 14 20 21
O D T 4	8 7 12 20 21 22	B I O 12	1 3 5 6 9 10 12 13 15 20 21
O D T 5	8 10 12 14 21	B I O 13	1 8 10 12 15
B I O 1	1 2 3 5 6 8 9 10 21	B I O 14	1 3 8 9 13 21
B I O 2	6 8 13 17 21	B I O 15	1 6 8 9 10 12
B I O 3	1 2 4 5 14 21	B I O 16	1 2 3 8 13 21
B I O 4	8 21	B I O 17	8 22

Tabela V: Itemsets agrupados por turmas

Assim, passamos a formar itemsets (subconjuntos de itens), TABELA-V, agrupando as variáveis que eram citadas conjuntamente em cada questão (FIG 31, palavras destacadas em vermelho), desconsiderando aquelas que não exibiam relações, como questões do tipo conceituação e caracterização, por exemplo. A partir desse ponto, estávamos lidando com um problema simples de classificação, resolvido mediante o cálculo da quantidade de informação gerada pelos itens mais frequentes em **J**.

Questões extraídas dos Relatórios (Artigos)

B101 Pode ocorrer entre diferentes **drogas** chamada **dependência cruzada**. Como acontece esse processo e quais são as substâncias abusivas envolvidas?

B1010 Os efeitos subjetivos experimentados da **cocaína** variam muito em qualidade e intensidade, dependendo das características psicológicas do usuário, entre outros fatores. Cite esses efeitos.

B105 Qual a influência da **Dopamina** quando a **cocaína** é ministrada no organismo?

B105 Qual o efeito da cocaína no Sistema Nervoso?

B109 Porque o excesso dessa **droga** dificulta o desenvolvimento de aprendizado e **memória**?

B109 Qual o sistema de **neurotransmissão** que está relacionada a essas atividades cerebrais com a ação do **álcool**?

B1012 Apesar das diversas e intensas dosagens no tratamento, observamos que o paciente teve diversas recaídas durante sua recuperação. Por que isso acontece?

B1012 Que importância tem o **nucleus accumbens** na **drogadicção**?

ODT1 Como acontece a entrada de cocaína no cérebro?

ODT1 Existe algum **tratamento** eficaz para **dependência** a **cocaína**?

ODT3 Como se dá o processo de tolerância de álcool?

ODT3 Qual é a interação do **álcool** com o sistema **GABAérgico**?

FIG 31: As palavras destacadas formam uma relação de dependência, cuja finalidade é a composição de um itemset.

Dado ao nível conceitual elevado obtido em processo que exigem síntese (BLOOM, 1956), o cálculo do suporte e da entropia nos permitiu extrair a quantidade de informação gerada por cada relação e, com isso, expor agrupamentos (por nível de importância) reconstituindo de maneira indireta, porém quantitativa, as principais variáveis utilizados pelos alunos para suportar suas concepções teóricas a respeito do tema. O grau de suporte para cada itemset ou probabilidade de ocorrência de uma relação $\{(A \otimes B) \mid J\}$ é denominado β e seu fator de corte foi estabelecido em 15%. Além do suporte é necessário também certificar-se do grau de confiança de uma dada relação $\{(A \otimes B)\}$. O cálculo desse parâmetro, conhecido como α , foi elaborado a partir da probabilidade condicional da ocorrência da relação $\{(A \otimes B) \mid A\}$, sendo seu fator de corte estabelecido em 20% (GOLDSCHMIDT & PASSOS, 2005).

A necessidade de se estabelecer fatores de corte entre α e β está relacionada à minimização de associações ruidosas (sem suporte ou confiança adequada), bem como à redução da dimensionalidade do conjunto de variáveis. Isso significa que o cálculo desses fatores nos permite avaliar se uma determinada ocorrência não se deu ao acaso (confiabilidade). Assim sendo, quanto mais altos os fatores de corte, mais confiáveis as relações. A consequência disso pode ser observada na TABELA - V, na qual alguns itens como: drogadição não tiveram suporte ou confiabilidade suficiente para figurarem entre os conjuntos.

Da análise do grafo (FIG 32) é possível perceber que quatro grandes clustes emergiram a partir dos itemsets relacionados na TABELA-IV foram eles: *Tipo de Droga; Abstinência, Amígdala e Dependência de drogas*. Uma avaliação rápida dos dados nos permite inferir que a construção do conceito raiz “*Dependência de drogas*” se deu a partir dos subconjuntos “*Tipos de drogas*”, “*Abstinência*” e “*Amígdala*”, com níveis de suporte (sup) de informação em 35%, 27% e 26%, respectivamente. Esse cálculo foi feito com base na probabilidade relativa do itemset, podendo-se depois, utilizar a formula abaixo para estimar a sua entropia.

$$H(\text{sup}) = -\frac{n_i}{N_{i-1}} \text{Log}_v \frac{n_i}{N_{i-1}}$$

Na equação acima n_i corresponde ao item avaliado e N_{i-1} ao número total de elementos. O resultado $H(\text{Sup})$, expresso em bits, pode ser normalizado para representar uma proporção e é denominado entropia (antes da observação do evento) ou quantidade de informação (após a observação do evento).

Os elementos (subconceitos ou itemsets) que compõem o subconjunto Amígdala revelaram níveis de suporte relativamente baixos, numa média de 18%, contudo é possível perceber, que o itemset Recaída foi o que mais contribuiu para suportar as concepções conceituais a respeito da amígdala. De fato, a amígdala é vista como uma das principais estruturas neurais responsáveis pela mediação da ansia, fator que quase sempre induz o dependente a recaídas. É digno de nota, que o conceito Recaída contribuiu para suportar uma série de itemsets, como memória, abstinência e Dependência de drogas, por exemplo, contudo é suportado apenas pelo subconceito Estresse, que pode ser pensado como causa e\ou consequência subjacente aos mecanismos de recaída.

A análise do cluster Abstinência revela uma estrutura mais complexa. Este itemset encapsula uma série de subconceitos sem, entretanto, apresentar algum grande destaque de suporte, à exceção apenas do itemset tratamento que contribuiu com 29% do suporte conceitual. Neste ponto é interessante salientar a importância dos níveis de corte adotados para alfa e beta. Em se tratando dos subsets Amígdala e Abstinência a adoção de um β , acima de 30%, os teria deixado como folhas, reduzindo assim, o nível de detalhamento conceitual.

O agrupamento Tipos de drogas foi de longe o que exibiu maior número de suporte, concentrando 35% do conteúdo informacional total utilizado pelos alunos para estabelecer seus conceitos a cerca da dependência de drogas. Contando com suportes de 82%, 76% e 53%, respectivamente, os subsets tratamento,

neurotransmissão e recaída responderam com quase totalidade do conteúdo conceitual agregado pelos alunos para a estruturação do item *Tipos de Drogas*.

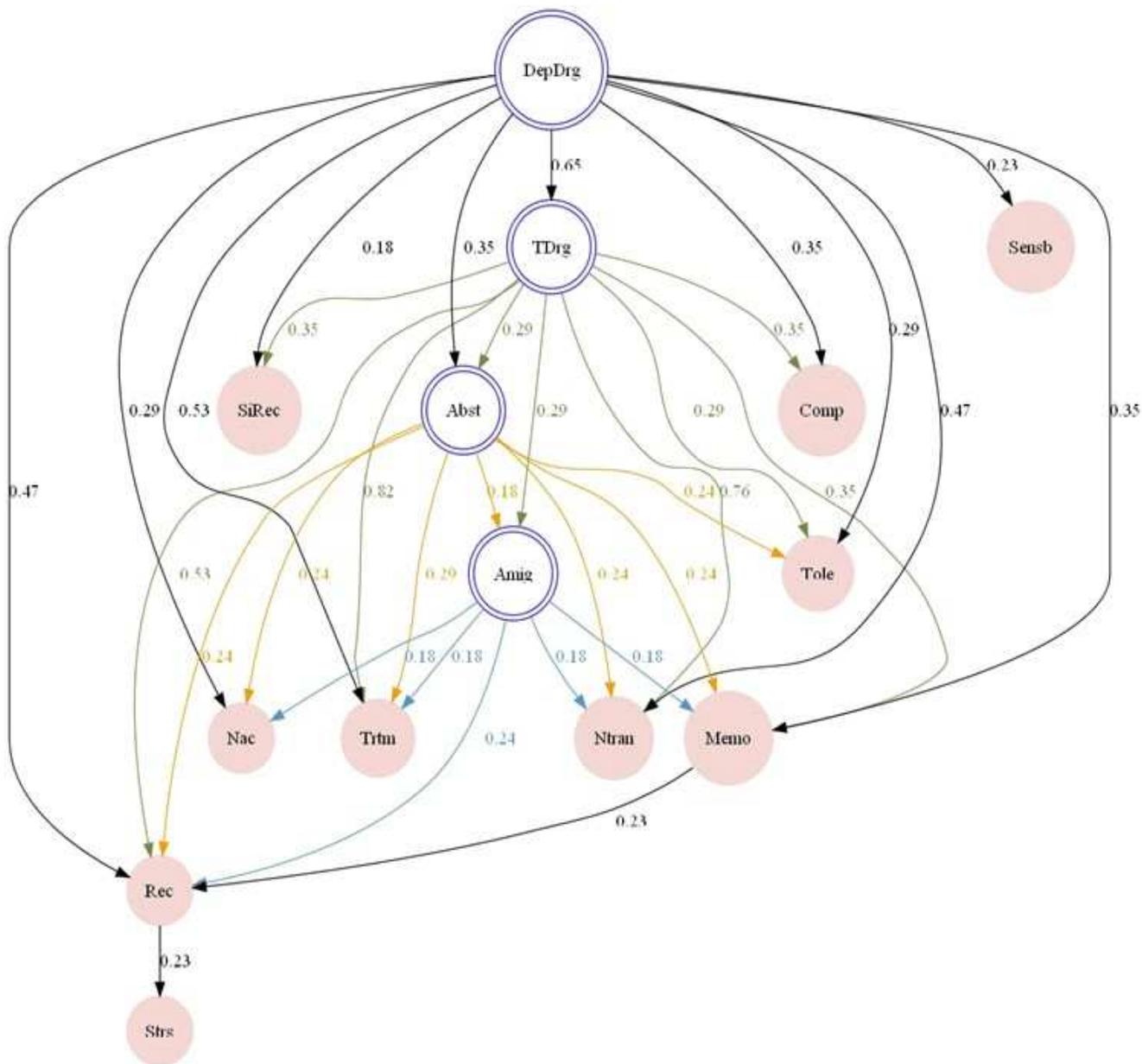


FIG 32: O grafo gerado pela ASC nos dá uma representação hierárquica de conceitos elaborados pelo aluno (intrínsecos ou adquiridos em aula), tendo por base a quantidade de informação (entropia de suporte) presente em cada aresta ou relação. Círculos duplos representam nós (clusters) e são obtidos a partir do cálculo de sua entropia. Nós que possuem arestas partindo para outros nós são chamados de ramos, enquanto aqueles que só possuem arestas de chegada são chamados de folhas. A direção do grafo é determinada no sentido oposto ao das setas, indicando que o conceito apontado pela aresta suporta o conceito de nível (Memo) memória, (Rec) recaída, (Ntrau) neurotransmissor, (SisRec) sistema de recompensa, (Comp) compulsão, (Trtm) tratamento, (Tole) tolerância, (Sensb) sensibilidade, (Nac) núcleo acumbéns, (Strs) estresse.

Este fato não se revelou de tudo surpreendente, visto que o software *Prometheus* foi desenhado com o intuito de possibilitar ao usuário uma experiência interativa, capaz de testar alterações comportamentais, em agentes virtuais, tendo por base a utilização de três diferentes tipos de drogas de abuso. Sugerindo um papel de agente mediador ou mesmo motivador, facilitando a apreensão de conceitos chave por, provavelmente, reduzir seus níveis abstracionais (entrópico) diminuindo a dimensionalidade dos diversos itens.

Por fim, chegamos ao nó raiz, Dependência de drogas. Devido a sua posição hierárquica, o cluster Dependência de drogas é o que apresenta menor suporte conceitual (12% comparado ao total), pois se utiliza dos níveis de abstração Tipos de Drogas para suportar mais de 65% da informação necessária para uma correta construção do tema, seguido pelos subconceitos: Tratamento; Recáida e Neurotransmissão. Se levarmos em consideração o nível de suporte, esses subconjuntos foram, por assim dizer, os elementos necessários e suficientes para se iniciar a construção do conceito central Dependência de drogas, posto que, informação corresponde ao conhecimento que adquirimos de em evento após sua observação (WEINER, 1948). Assim, itens generalistas (Dependência de droga), por necessitarem de muitos outros conceitos como suporte, acabam exibindo baixa quantidade de informação e alta entropia.

Quando iniciamos esse trabalho tínhamos em mente implementar não apenas uma ferramenta pedagógica, mas sim, todo um conceito na abordagem de temas com elevado nível de abstração, como os que compõem o universo da neurofisiologia de funções superiores. Conforme pôde ser vista na TABELA -IV, a lista de conceitos gerados pelos alunos contempla em quase sua totalidade os tópicos abordados em um curso de neurofisiologia em nível de graduação. Assim sendo, é possível ao professor estruturar um curso de funções superiores do SNC a partir de temas que possam agregar maior quantidade de informação, evitando, em contrapartida, sobrecarregar o aluno com diversos tópicos de entropia elevada

(além do tópico raiz), partindo assim, preferencialmente, do comportamental para o nível molecular.

É importante salientar também, a capacidade da técnica em lidar com a discriminação de tendências implícitas na formulação conceitual de cada turma ou mesmo indivíduo. Foi possível observar, a partir das interrelações geradas por cada grupo, diferenças sutis que denotam o estilo argumentativo de cada um, bem como o nível conceitual que lastreia e direciona seu objeto de interesse e, por conseguinte, sua forma de aprendizado. Se analisarmos a TABELA -VI, é possível perceber, que a partir do cálculo das duas primeiras modas dos itemsets de cada grupo, torna-se possível inferir acerca dos itemsets mais frequentes e, com isso, estimar o direcionamento do seu interesse, por exemplo: no grupo de enfermagem tivemos o predomínio dos itens: Dependência de drogas e Núcleo acumbente (sistema límbico), o que denota uma inclinação para os aspectos mais abrangentes, como o estado emocional do paciente, condizente com a ideia do cuidar, que caracteriza a filosofia do curso. Por outro lado as turmas de ciências biológicas e odontologia manifestaram uma atitude mais pragmática, voltada diretamente para o entendimento dos tipos de drogas, formas de tratamento e seus mecanismos de ação sobre o sistema nervoso central:

MODAS	ENF	ODT	BIO
MODA1	Dependência	Tipo de droga	Tipo de droga
MODA2	Núcleo acumbéns	Neurotransmissor	Tratamento

Tabela VI: Esquemas de organização conceitual. (ENF) Enfermagem, (ODT) Odontologia, ((BIO) Biologia

A experiência de utilização do software nos mostrou que o entendimento mais aprofundado das funções cognitivas passa pela ligação de diversos níveis de análise, indo do molecular ao comportamental e que, a ordem inversa desta afirmação, aparentou ser uma forma bastante intuitiva de organização do pensamento. Iniciar o aprendizado em neurociências descendo, a princípio, ao nível molecular requer uma carga conceitual relativamente elevada, pois pré-supõe um

nível de entropia muito maior. Exemplificando: na composição do item raiz, *dependência de drogas*, o nível de informação associada ao conceito *neurotransmissor* foi de $S(12)=0,17$ bits/conceito, ao passo que, em se tratando de um conceito mais comum, como *memória*, obtivemos $S(9)=0,14$ bits/conceito, o que nos dá uma quantidade de informação 1,23 vezes maior para o primeiro item (neurotransmissor), quando comparado ao segundo item (memória). Em termos de organização e assimilação de ideias, esta relação pode indicar um aumento da carga cognitiva exigida do aluno, muito provavelmente em função do nível de abstração; ou computacionalmente falando, aumento do nível de entropia.

$p(1)$	0.34	$H(1)$	0.53
$p(1;2)$	0.08	$H(1;2)$	0.29
$p(1;3)$	0.10	$H(1;3)$	0.33

Tabela VII: Entropia mútua

Outro ponto que confirma a nossa análise diz respeito à avaliação da entropia mútua, que corresponde a quanto o entendimento sobre uma segunda variável informa a respeito da primeira. Na TABELA VII acima, vemos que, ao tentarmos conceituar o termo *dependência de drogas* (1), muito provavelmente devido à profusão de conceitos ou isotropia, o item demandou mais de 0,53 bits/conceito, ao passo que a quantidade de informação exigida para o mesmo item cai, na medida em que adicionamos os conceitos: (2) tolerância (0,29 bits/Conceito) e (3) abstinência (0,33 bits/Conceito). Colocando de forma mais clara a informação proveniente dos resultados é que, a construção de um conceito central deve ser feita a partir de subitens com baixa entropia, aumentando-se gradativamente o nível de informação por meio da adição de itens menos entrópicos. Com isso, procura-se reduzir os riscos de extrapolação da carga cognitiva conceitual por parte de quem aprende. Aqui, recorro ao que os cognitivistas denominam “primeira lei de Fodor”, cuja afirmação é que, “quanto mais isotrópico é um processo cognitivo, menos é compreendido” (FODOR, 1983).

Embora se convencionou tratar informação num sentido amplo, ela é definida como o número de graus de liberdade que se dispõe para tratar uma série de itens. Dessa forma, entropia e informação são termos opostos, porém intercambiáveis. Informação mede a ordem a partir da medição efetuada sobre o sistema, enquanto entropia mede desordem ou a probabilidade da quantidade de informação que poderemos obter, antes da medida (WEINER, 1948).

Sistemas cognitivos são vistos como entidades processadoras de informação, o que, de acordo com a abordagem de Schrödinger, manter-se-iam longe do equilíbrio por meio da extração de informação ou entropia negativa do ambiente. Então, podemos definir a aprendizagem como uma tendência dos sistemas cognitivos à redução da entropia interna (conceitual) à custa da desordem desencadeada em seu meio (POZO, 2004). Assim, a aprendizagem teria por função tornar o mundo mais previsível e cognitivamente menos entrópico.

Talvez a maior limitação da abordagem informacional esteja contida em sua própria natureza, ou seja, o fato de tratar os eventos a partir da probabilidade do número de graus de liberdade, sem considerar a representação semântica do mesmo. Por ser de natureza estatística, não representa uma medida de algo, nem mesmo diz respeito a uma representação exterior. Antes, diz respeito à natureza sintática dos eventos e apenas ganha sentido à luz das representações internas do sistema que a gerou. É esta capacidade, definida por Glenberg (1997) como arbitrária e amodal, que ao mesmo tempo torna a informação uma moeda intercambiável entre os diversos sistemas, sendo esta, aliás, a razão por termos escolhido o seu uso como métrica para quantificação do nosso método.

A ASC ainda está em fase de aperfeiçoamento e surgiu como uma necessidade de melhorar o entendimento a respeito de aspectos cognitivos, como representações conceituais, objeto de difícil apreensão por parte do experimentador. De fato, não podemos adotar uma atitude muito reducionista no entendimento das formas de aprendizado humana, pois esse tipo de análise baseia-se apenas em representações sintáticas relacionadas através de simples

associações, cujo mecanismo de ação é por demais simplificado para apanhar todas as formas de aprendizado, mas, ainda assim é possível obter uma boa aproximação dentro dos seus limites de resolução. Por isso estamos trabalhando na formalização, validação e generalização da técnica de Análise de Suporte Conceitual (ASC), posto que, Intencionamos estender a sua aplicação além dos domínios educacionais para, por exemplo, empregá-la em aplicações que envolvam caracterização de comportamentos, como as que surgem no âmbito da psicologia e das ciências sociais.

9.3 LIMITAÇÕES E DIREÇÕES FUTURAS

Apesar do bom desempenho alcançado pelo uso de simulações foi possível perceber que em alguns casos houve falhas de conceituação e/ou aplicação inadequada de termos, como dose de psicoterapia ou a tentativa de correlacionar estado de humor normal com alta taxa de sensibilização.

“(...)Ao administrar ao paciente 10 doses de psicoterapia, 5 doses de ansiolítico e 2 doses de antidepressivo, com uma duração de 200 unidades/tempo, o paciente alcançou o estado de normalidade (...)”

Além da imprecisão de certos termos na literatura, como ocorre com sensibilização e tolerância, parte desse problema parece ser decorrente do nível de complexidade da interface do programa e da natureza representacional interna do modelo, pois as redes neurais utilizam parâmetros adimensionais para representar o estímulo sensorial e, além disso, nem todos os parâmetros das RNAs possuem um correlato neural análogo aos do SNC.

No questionário avaliativo (Anexo II), também deixamos espaço para comentários e sugestões dos respondentes, dentre os quais 5.8% dos alunos fizeram referência à implementação de um maior número de dicas durante a navegação, enquanto 2.32% dos alunos elogiaram o programa quanto à abordagem do conteúdo. Assim, a despeito de todas as dificuldades impostas inerentes ao uso de

modelos teóricos, já estamos implementando algoritmos para melhorar a habilidade do software em simular protocolos de tratamentos mais realistas para que possamos avaliar sua eficácia, também do ponto de vista clínico, cuja aplicação poderia ser voltada para formas de abordagem do paciente ou mesmo no estabelecimento de protocolos de tratamento.

Entretanto, nosso software foi projetado com uma suíte de recursos baseada em eletrofisiologia (análise de sinais eletrofisiológicos), ressonância magnética e análise comportamental. Assim sendo, o mesmo pode ser adaptado para suprir diversos enfoques em conformidade com as necessidades de quem o utiliza. Pode, por exemplo, trabalhar aspectos isolados como interpretação de sinais eletrofisiológicos, observados a partir de um osciloscópio virtual, ou neuroanatômico, visualizado em monitor de ressonância magnética funcional, cujas imagens são reais, obtidas em formato dicom (DiagMed, 2007). É possível também, combinar dois ou mais destes itens como recurso de visualização, já tendo sido inclusive, utilizado em programas de TV (reportagem EPTV, 04/06/2008) e em sala de aula como recurso de ilustração didática.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estágio atual do conhecimento acerca da microestrutura do nosso cérebro encontra-se em franca ascensão. Em parte, devido aos avanços na biologia molecular, que atualmente nos permite destrinchar as entranhas de uma célula neural, isolar apenas um ou dois canais iônicos ou controlar suas taxas de disparo (OLSHAUSEN & FIELDS, 2005). Por outro lado, enquanto nos tornamos hábeis manipuladores de células, assistimos ainda com certa perplexidade a nossa incapacidade de compreender a gênese de comportamentos simples, como a busca por uma recompensa ou mesmo uma escolha aparentemente irracional e autodestrutiva, como o vício experimentado por um dependente de drogas. Tudo

isso, para não mencionar a interminável procura por correlatos neurais capazes de fazer emergir a consciência a partir de simples redes de neurônios.

Ao que parece, estamos atingindo um ponto, além do qual, o conhecimento estrutural e microfisiológico não serão suficientes para nos conduzir à fronteira do conhecimento de um novo tipo de ciência que se impõe diante de nós não só como problemas, mas também com possibilidades infindas. Para efeito de comparação basta imaginarmos a descoberta da estrutura da molécula de DNA, na década de 1950, por não mais do que meia dúzia de pessoas. De certo, foi um marco em nossa história científica recente contar com a possibilidade de remontar um gene a partir do conhecimento de blocos básicos, organizando-se de forma repetitiva.

Entretanto, mesmo esta façanha nos pareceu algo menos monumental quando comparada aos desafios envolvidos durante o desenvolvimento do projeto genoma humano. Agora já não nos basta remontar o gene; é preciso contar toda sua história, o tipo de proteína que ele é capaz de desenhar ou a regulação que exercerá sobre os demais, e em que momento. Além disso, é preciso entender o seu papel fisiológico dentro da célula. Parte desse conhecimento já estava disponível e, de certa forma, fundamentou o projeto genoma. Contudo, não nos foi suficiente para entender, por exemplo, como esta sequência repetitiva de moléculas seria capaz de originar um cérebro inteiro ou mesmo, como alterações eletroquímicas seriam capazes de induzir ao desejo pelo uso de drogas. Com efeito, ter o conhecimento da estrutura não nos é garantia, por si só, de dominar seus processos.

Essa diversidade assombrosa de informações, essa necessidade de integrá-las a partir de porções mais fundamentais e as dificuldades inerentes ao próprio processo de integração, fazem parte da grande fronteira da ciência a que me remeti no início desta sessão. Já não nos é suficiente trabalhar isolados apenas no domínio do molecular ou do estrutural, tão somente. É necessário nos voltar para o processual, não só para o elementar, agrupado a partir de seus pares, temos que entender como emergem e se organizam os seus comportamentos.

A montanha de dezenas de terabytes de dados espalhados por diversos servidores em todo o mundo suscitou a emergência da bioinformática e outras ciências com a finalidade de por ordem a todo esse aparente caos, e conclamou a comunidade acadêmica à interdisciplinaridade. De forma semelhante, é muito provável que também tenhamos que apoiar as nossas necessidades, atuais e futuras, no poder computacional crescente dos cérebros em silício se quisermos observar a emergência de comportamentos realmente complexos, como aqueles exibidos em atividades cognitivas.

Experimentos em diversas áreas têm salientado cada vez mais a importância de se entender o comportamento coletivo de sistemas para se chegar ao conhecimento processual profundo; é o que alguns pesquisadores chamam de “simulação e visualização computacional de sistemas biológicos em larga escala” (MUNSHI et al., 2006). Por isso, mesmo no âmbito didático, os avanços nas ciências biomédicas vêm requerer uma nova geração de pesquisadores versados em diferentes áreas, principalmente físicas e computacionais.

Desde o brilhante experimento de simulação realizado por Hodgking e Huxley (1952), que aprendemos como diferentes combinações de íons são capazes de explicar a diversidade de comportamento por trás das células nervosas e também, que é possível reproduzir computacionalmente, em nível processual, aspectos importantes da fisiologia e farmacologia do sistema nervoso, que a anatomia e a biologia molecular não seriam capazes de capturar.

As ciências atualmente sinalizam para uma nova moldura conceitual comum, cuja fundação baseia-se nos conceitos de emergência e auto-organização de sistemas dinâmicos e, neste ponto, as neurociências não podem se fazer uma exceção (FRENCH & THOMAS, 2001). A necessidade de introduzir novos meios de representação mental torna-se, por assim dizer, uma prioridade e, de fato, foi o que intencionamos apreender com o desenvolvimento deste trabalho.

Simulações computacionais, do ponto de vista cognitivo, atuam num nível de suspensão representacional. Pois é possível suspender temporariamente um conceito

fazendo-o se passar por outro (LEME, 2005). Este fato oportuniza o refinamento das representações mentais por parte de quem aprende, visto ser possível salientar representações implícitas, dando-lhes um significado físico de objetos do mundo real e neste ponto os computadores tornam-se a ferramenta por excelência, já que são capazes de reconstruir nossos modelos mentais, e acima de tudo, avaliá-los à exaustão, redefinindo e retestando-os em conformidade com uma particular representação. Curiosamente o que poucos se dão conta é de que, ao elaborarmos um experimento de laboratório, por exemplo, também estamos introduzindo um elemento de simulação, reduzindo a entropia conceitual interna a partir da extração de informação do sistema do qual estamos a avaliar, porém em um nível implícito ou mental. Gostaria de encerrar esta sessão citando Borges:

“Um homem genial, Raimundo Lúlio, que tinha atribuído a Deus alguns predicados (a bondade, a grandeza, a eternidade, o poder, a sabedoria, a vontade, a virtude e a glória), idealizou uma espécie de máquina de pensar feita de círculos concêntricos de madeira, cheios de símbolos dos predicados divinos. Estes círculos, rodados pelo pesquisador, dariam uma soma indefinida e quase infinita de conceitos teológicos. Fez o mesmo com as faculdades da alma e com as qualidades de todas as coisas do mundo. Presumivelmente, todo esse mecanismo combinatório não serviu para nada. Séculos depois, Jonathan Swift riu desse mesmo mecanismo na Terceira viagem de Gulliver. Leibniz o avaliou, mas se absteve, é claro, de reconstruí-lo. A ciência experimental que Francis Bacon profetizou nos deu agora a cibernética, que permitiu aos homens pisarem na lua, e os computadores, que são, se a frase me permite, irmãos tardios dos ambiciosos círculos de Lúlio.”

(Borges, 1984).

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo demonstram que o modelo foi capaz de simular os diversos estados comportamentais relativos aos mecanismos de dependência. Além disso, foi possível simular o tratamento farmacológico e psicoterapêutico dentro das limitações impostas pela modelagem teórica e pelas especificações do nosso próprio sistema. Além disso, a integração de simulação dinâmica com hipermídia e inteligência artificial foi capaz de revelar aspectos comportamentais finos, como tolerância, sensibilização e nível de dependência às drogas de abuso. Conforme demonstrou a análise de usabilidade e conceitual, a aplicação do software revelou-se um instrumento potencialmente útil no desenvolvimento e exploração de conceitos fundamentais das neurociências. Partindo de uma visão macroscópica do sistema nervoso central, os fatos sugerem que o ponto alto da utilização do software não estaria restrito apenas à simulações em aulas práticas, mas sim, como elemento gerador e agregador de conteúdo, podendo por isso, ser utilizado na mediação de conceitos, mesmo em aulas teóricas. Citando Michael Pidd (1994), “(...)um modelo válido é aquele irrefutável segundo pressupostos bem especificados.”

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

ABRAHAM, A.: Meta learning evolutionary artificial neural networks. **Neurocomputing** 56 (2004) 1 – 38.

ABRAHAO, Júlia Issy; SILVINO, Alexandre Magno Dias; SARMET, Maurício Miranda. Ergonomia, cognição e trabalho informatizado. **Psic.: Teor. e Pesq.**, Brasília, v. 21, n. 2, Aug. 2005.

AHMED, S. H.; Addiction as Compulsive Reward Prediction **SCIENCE** VOL 306 10 DECEMBER 2004.

AHAMED, S. H & KOOB, G. F. Transition to drug addiction: a negative reinforcement model based on an allostatic decrease in reward function. **Psychopharmacology** (2005) 180: 473–490

AHAMED, S., H. Imbalance between drug and non-drug reward availability: A major risk factor for addiction. **European Journal of Pharmacology** 526 (2005) 9–20

ANGELONI, M. N. M.; KREUTZ, L. S.; BARRETO, J. M.: Técnicas de Simulação e Hipermedia aplicadas ao ensino na área de medicina. **Anais do CBEB**, p. 1069 – 1073, 2000.

ARBIB, M. A., Brains, Machines and Mathematics. **MacGraw-Hill, Inc.**, 1987.

ARON, J. F. & PAULUS, M. P., Location, location: using functional magnetic resonance imaging to pinpoint brain differences relevant to stimulant use. **Addiction**, 102 (Suppl. 1), 33-43, 2007.

ARTCHAKOV, D.; TIKHONRAVOVI, D.; MA, Y. NEUVONEN, T.; LINNANKOSKI, I.; CARLSON, S. V., Distracters Impair and Create Working Memory. **Cerebral Cortex November** 2009, V 19 N 11 2681.

BASHEER, I.A. HAJMEER, M. Artificial neural networks: fundamentals, computing, design, and application/ **Journal of Microbiological Methods** 43 (2000) 3 –31.

BBC NEWS: IBM plans 'brain-like' computers. <http://news.bbc.co.uk/go/pr/fr/-/2/hi/science/nature/7740484.stm>. Acessado em 07 de novembro de 2009.

<http://bluebrain.epfl.ch/> Acesso online 08/11/2009.

BLISS, T.V. & LOMO, T. (1973) Long Lasting Potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. **J. Physiol.** 232, 331 – 356.

BLOOM, B. S. (1956). *Taxonomy of educational objectives: The classification of education goals, Handbook 1, Cognitive Domain*. New York: McKay.

BOBASHEV, G.; COSTENBADER, E. & GUTKIN, B. Comprehensive mathematical modeling in drug addiction sciences. **Drug and Alcohol Dependence** 89 (2007) 102–106.

BOLLA, K.I.; ELDTRETH, D. A.; LONDON, E.D.; KIEHL, K. A.; MOURATIDIS, M.; CONTOREGGI, C.; MATOCHIK, J.A.; KURIAN, V.; CADET, J.L.; KIMES, A.S.; FUNDERBURK, F.R.; & ERNSTG, M., Orbitofrontal cortex dysfunction in abstinent cocaine abusers performing a decision-making task ; **Neuroimage** 19 (2003) 1085–1094.

BORGES, E. L.; BORGES, M. A. F.; BARANAUSKAS, M. C. C. Da Simulação à Criação de Modelos - Um Contexto para a Aprendizagem na Empresa. **Anais do VI Simpósio Brasileiro de Informática na Educação**, Florianópolis-SC, Brasil, 1995, pp.154-165.

Brasil, Secretaria de Educação Fundamental. Parâmetros curriculares nacionais : apresentação dos temas transversais, ética / Secretaria de Educação Fundamental. – Brasília : MEC/SEF, 1997.

BROWNE, A.; SUN, R.: Connectionist inference models. **Neural Network** 14, (2001), 1331-1335.

CHERNG, C. G. & YU, L., Disruption of conditioned drug memories. **Chinese Journal of Physiology**, 52(4): 264-272, 2009.

COOPER, J. B., Are simulation and didactic crisis resource management (CRM) training synergistic? **Qual. Saf. Health Care** 2004;13;413-414.

CRUSE, H., Neural Networks as Cybernetic Systems. **Brains, Minds & Media**, 3rd and revised edition, 2009.

DAMÁSIO, A.; DAMÁSIO, H.: O cérebro e a linguagem, **Viver mente e cérebro**, n 03, p. 22-29, 2005.

DAWA, N. D.; KAKADEB, S. & DAYAN, P. Opponent interactions between serotonin and dopamine : **Neural Networks** 15 (2002) 603–616.

DAW, N. D. & DOYA, K.; The computational neurobiology of learning and reward; **Current Opinion in Neurobiology** 2006, 16:199–204.

DREHER, J. C.; GUIGON, E. & BURNOD, Y., A Model of Prefrontal Cortex Dopaminergic Modulation during the Delayed Alternation Task. **Journal of Cognitive Neuroscience** 14:6, pp. 853–865 (2002).

DURSTEWITZ, D.; SEAMANS, J.K. & SEJNOWSKI, T. J., Neurocomputational models of working memory. **nature neuroscience supplement** volume 3 november 2000.

ECO,U. Acessado em 16 de novembro de 2009.

<http://noticias.uol.com.br/midiaglobal/derspiegel/2009/11/15/ult2682u1381.jhtm>

FERNANDES, A. M. R., Inteligência Artificial: noções gerais. Florianópolis, Visual Books, 2008.

FILHO, P. J. F., Introdução à modelagem e simulação de sistemas, 2ª Ed. Visual Books, 2008.

MEDEIROS, L. F.; Redes neurais em Delphi 2ª Edição. Editora **Visual Books**; 2006.

FUSTER, J. M., The Prefrontal Cortex: An Update Time Is of the Essence. *Neuron*, Vol. 30, 319–333, May, 2001,

FRENCH, R. M. & THOMAS, E. The Dynamical Hypothesis in Cognitive Science: A Review Essay of *Mind As Motion*. **Minds and Machines** 11: 101–111, 2001.

GALDURÓZ, J. C. F & CAETANO, R., Epidemiologia do uso de álcool no Brasil. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(Supl I):3-6.

GARDNER, M. W. & DORLINGIN, S. R., Artificial neural network (the mult layer perceptron)-a review of applications in the atmospheric science. ***Atmospheric Environment***, Vol. 32, NO. 14/15, pp. 2627-2636, 1998.

GARNICA, A. V. M. Some notes on qualitative research and henomenology. ***Interface — Comunicação, Saúde, Educação***, v.1, n.1, 1997.

GOLDSCHMIDT, R. & PASSOS, E., Data mine um guia prático, 3^a edição. Editora Campus, Elsevier, 2005.

GOLDSTEIN, R. Z.; CRAIG, A.D; BECHARA, A.; GARAVAN H.; CHILDRESS, A. R.; PAULUS, M. P. AND VOLKOW, N. D., The Neurocircuitry of Impaired Insight in Drug Addiction. ***Trends in Cognitive Sciences*** Vol.13 No.9 (2009).

Gutkin†, B. S.; Dehaene, S. & Changeux, J. P., A neurocomputational hypothesis for nicotine addiction; ***PNAS*** VOL 103 NO. 4January 24, 2006 106–1111.

HODGKIN, A. L. & HUXLEY, A. F., Currents carried by sodium and potassium ions through the membrane of the giant axon of loligo. ***J. Physiol.*** (1952) 116, 449-472.

HOMMER, D. W., Functional imaging of craving. ***Alcohol research & health***, Vol. 23, No. 3, 1999.

JI, R.-R.; KOHNO, T.; MOORE, K. A.; WOOLF, C.J.: Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? ***Trends in Neuroscience*** vol. 26, N. 12, December, 2003.

KALIVAS, P. W. & VOLKOW, N. D., The neural basis of addiction: a patology of motivation abd choice. ***Am j Psychiatry***, 162:8, August 2005.

KALIVAS, P.W & O'BRIEN, C, Drug Addiction as a pathology of staged neuroplasticity, ***Neuropsychopharmacology***, vol 33, 166-180, 2008.

KNEEBONE, R. Simulation in surgical training: educational issues and practical implications. ***Medical Education*** 2003;37:267–277.

KNUTSON K. M.; WOOD, J. N. & GRAFMAN, J., Brain activation in processing temporal sequence: an fMRI study. *NeuroImage* 23 (2004) 1299–1307.

KOOB, G. F. & LE MOAL, M. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis **NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY** 2001–VOL. 24, NO. 2.

KOOB, G. F., Neuroadaptive mechanisms of addiction: studies on the extended amygdala. **European Neuropsychopharmacology** 13 (2003) 442–452.

KOOB, G. F., The neurocircuitry of addiction: implications of treatment. **Clinical Neuroscience**, 5 (2005) 89-1001.

KOOB, G. F. & LE MOAL, M. Plasticity of Reward Neurocircuitry and “The dark side” of Drug addiction. **Nature Neuroscience** Num 11 Dez (2005) 1442-1444.

KOOB, G. F., Neurobiological substrates for the dark side of compulsivity in addiction. **Neuropharmacology** 56 (2009) 18–31.

KOOB, G. F. & LE MOAL, M., Addiction and the Brain Antireward System. **Annu. Rev. Psychol.** 2008. 59:29-53.

KOOB, G. F., Brain stress systems in the amygdala and addiction. **Brain Research** 1293 (2009) 61–75.

KOVÁCS, Z. L., O Cérebro e sua mente. São Paulo, Edição Acadêmica, 1997.

LAMBERT, K. & KINSLEY, C. H., Neurociência clínica: as bases neurobiológicas da saúde. **Artmed**, 2006.

LEÃO, E. C. **Aprendendo a pensar**. Petrópolis-RJ: Vozes, 1977.

LEDOUX, J. E., The emotional brain: The mysterious underpinnings of emotional life. New York, NY, US: Simon & Schuster. (1996).

LEME, M. I. S.. Knowledge acquisition. **Bol. psicol.** [online]. Dec. 2005, vol.55, no.123 [cited 24 November 2009], p.233-239.

LEONARDI JAC. (2006) Desenvolvimento de um Simulador da mecânica Cardiovascular Humana Controlado pelo Mecanismo Reflexo Baroceptor. **Ed-ver-São Paulo, 2006. 146p.**

LIKERT, R. (1932) A technique for the measure of attitudes. *Archives of Psychology*, 140: 52. In SAX, G. Principles of educational and psychological measurement and evaluation. Belmont, CA: Wadsworth Publishing Company, p. 491, 1989.

LORENZ, S. & EGELHAAF, M., Curricular Integration of Simulations in Neuroscience. June 2008, Vol.3 | **bmm** 1427.

LUNA FILHO F. M.; GOSMANN H. L.; BAUCHSPIESS A. Controle fuzzy para sistema de nível de líquidos. **XIV Congresso Brasileiro de Automática**, Natal-RJ, 2002.

MARKRAM, H. The Blue Brain Project. **Nature Reviews Neuroscience** Volume 7, February (2006), 153.

NOGUEIRA-MARTINS, M. C. F. & BOGUS, C. M. Considerações sobre a metodologia qualitativa como recurso para o estudo das ações de humanização em saúde. **Saude soc.**, São Paulo, v. 13, n. 3, Dec. 2004.

LWDWIG Jr, O.; MONTGOMERY, E. Redes Neurais Fundamentos e Aplicações com programas em C. Rio de Janeiro **Editora Ciência Moderna Ltda.** 2007.

McGrath, P.; Kucera, R.; Smith, W.: Computer Simulation of Introductory Neurophysiology. **ADV PHYSIOL EDUC** 27: 120–129, 2003

MINAYO, Maria Cecília de S.. Violência social sob a perspectiva da saúde pública. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, 2009.

MORAES, G. C. O Uso Didático De Animais Vivos E Os Métodos Alternativos Em Medicina Veterinária. Monografia de conclusão de curso. Universidade Anhembi Morumbi Curso Medicina Veterinária, São Paulo, 2005.

MORAN, J. M.; MASETO, M. T.; BEHREM, M. A. **Novas Tecnologias e Mediação Pedagógica.** Campinas-SP, Papirus, 2000.

MORENO-D. R.; A. Moreno-D. A., On the legacy of W.S. McCulloch/ **BioSystems** 88 (2007) 185–190.

Munshi, Rajan An Introduction to Simulation and Visualization of Biological Systems at Multiple Scales: A Summer Training Program for Interdisciplinary Research. **Biotechnol. Prog.** 2006, 22, 179-185.

NESTLER, E. J., Is there a common molecular pathway for addiction? **Nature Neuroscience**, VOL. 8, November 11, 2005.

NOGUEIRA, E. A.; MARTINS, L. E. A. & BREZIKOFER, R., Modelo matemáticos nas ciências não exatas. São Paulo, Blucher, 2008.

OLIVEIRA, C. C.; COSTA, J. W.; MOREIRA, M. **Ambientes informatizados de aprendizagem: produção e avaliação de software educativo**. Campinas-SP, Papirus, 2002.

O'REILLY, R. C., Biologically Based Computational Models of High-Level Cognition **SCIENCE** VOL 314 6 OCTOBER 2006.

ONTÓRIA, A.; LUQUE, A.; GÓMEZ, J.P.R.: Aprender com mapas mentais – uma estratégia para pensar e estudar. São Paulo: Madras, 2004.

PAGANO, R. L. **Computer simulation as educational tool**. 1992.

PAIS, L. C. **Educação escolar e as tecnologias da informática**. Autêntica, 2002.

Paulus, M.P. and Stein, M. B.; An Insular View of Anxiety **BIOL PSYCHIATRY** 2006.

PENROSE, R., The emperor's new mind. **Oxford University Press**, 1989.

PEREIRA, M. P. **Instituto de Inovação Educacional** - <http://www.iiie.min-edu.pt>. Biblioteca Digital (acessado em 18-08-2005).

PIAGET, J. **Para onde vai a educação?**, 5ª ed., 1977.

RANDOLPH, W. P. DANIEL, S. L. & DEBORA, L. L., *Fundamentals of neural network modeling: neuropsychology and cognitive neuroscience*. The MIT Press, Cambridge, Massachusetts London, England, 1998.

RAMOS, E. M. F. **Análise Ergonômica do Sistema Hipernet Buscando O Aprendizado da Cooperação e da Autonomia**. Tese submetida à Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do grau de Doutor em Engenharia de Produção. Novembro de 1996.

ROBICHAUD, F. A.E. & NIMMO, G.R., Education and simulation techniques for improving reliability of care. *Curr Opin Crit Care*. 2007 Dec;13(6):737-41.

SAMPAIO, F. F., Modelagem dinâmica computacional e o processo de ensino-aprendizagem: algumas questões para reflexão. Artigo Publicado nas Atas da Conferencia Internacional de Informatica e Educação do Chile (1998).

SCHULTZ, W., Getting Formal with Dopamine and Reward. **Neuron**, Vol. 36, 241–263, October 10, 2002.

SPRINGEL, VOLKER et al., Simulations of the formation, evolution, and clustering of galaxies and quasars". *Nature* **435**: 629–636 . (June 2005).

SIGALA, N., Visual working memory and delay activity in highly selective neurons in the inferior temporal cortex. **Frontiers in Systems Neuroscience** September 2009 | Volume 3 | Article 11 | 1.

SOLOMON, R. L. & CORBIT, J. D., An Opponent-Process Theory of Motivation. **The American Economic Review**, Vol. 68, No. 6. (Dec., 1978), pp. 12-24.

SOUTO, W. A., <http://portal.saude.sp.gov.br/content/spodrevec0.mmp>. Acessado em 19 de novembro de 2009.

SQUIRE, L., Memory and Brain Systems: 1969 –2009 Memory and Brain Systems: 1969 – 2009 **J. Neurosci.**, October 14, 2009 29(41):12711–12716 12715

STUART, A. E., Teaching Neurophysiology to Undergraduates using *Neurons in Action*, **The Journal of Undergraduate Neuroscience Education** (JUNE), Fall 2009, 8(1):A32-A36.

SUGENO, M & YASUKAWA, T. A Fuzzy-Logic-Based Approach to Qualitative Modeling
IEEE TRANSACTIONS ON FUZZY SYSTEMS, VOL. I, NO. I. FEBRUARY 1993.

TATIBANA, C.Y.; KAETSU, D.Y. <http://www.din.uem.br/~ia/neurais/#neural>, acessado em 27 de outubro de 2008.

TAVARES, R. e LUNA, G. **Colóquio Internacional de Políticas Curriculares** - novembro/2003 - João Pessoa – PB.

TAVARES, B. F.; BÉRIA, J. U. & LIMA, M. S., Fatores associados ao uso de drogas entre adolescentes escolares. **Ver Saúde Pública**, 2004;38(6):787-96.

THERRIEN, J. & LOIOLA, F. A. Experiência e competência no ensino: pistas de reflexões sobre a natureza do saber-ensinar na perspectiva da ergonomia do trabalho docente. **Educ. Soc.**, Campinas, v. 22, n. 74, 2001.

TUYLS, K.; PARSONS, S.: What evolutionary game theory tells us about multiagent learning / **Artificial Intelligence 171** (2007) 406–416.

WERBOS, P. J., Backpropagation through time: what it does and how to do it?. **Proceedings of the IEEE**, Vol. 78, NO 10, October, 1990.

YOKAICHA, D. K.; GALEMBECK, E.; TORRES, B.B. **Tese de doutorado submetida ao Curso de Pós-Graduação em Biologia Funcional e Molecular**, área de Fisiologia, da Universidade Estadual de Campinas. Outubro de 2005.

ZADEH, L.A. Knowledge Representation in Fuzzy Logic. *IEEE Transactions on Knowledge and Data Engineering*, vol. 1, no. 1, pp. 89-100, March, 1989.

ZADEH, L. A.; *Fuzzy logic*, **IEEE Transaction Comput.** 35; 1988; in [TURK 1991].

ZHUO, M., Plasticity of NMDA receptor NR2B subunit in memory and chronic pain,

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nome da Pesquisa: “SIMULAÇÃO DINÂMICA COMPUTACIONAL DE DEPENDÊNCIA DE DROGAS POR MEIO DE REDES NEURAIS ARTIFICIAIS: UMA ABORDAGEM SINTÉTICA”

Eu,, (nome, idade, RG, endereço),..... dou meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supracitado, sob a responsabilidade do pesquisador professor Ms. Gesivaldo Santos e dos pesquisadores professores Doutores Eduardo Galembeck e Bayardo Batista Torres do Departamento de Bioquímica do Instituto de Biologia da UNICAMP e do Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da USP, respectivamente.

Assinando o Termo de Consentimento estou ciente de que:

O objetivo da pesquisa é desenvolver um modelo computacional de dependência de drogas baseado em redes neurais artificiais, avaliar a sua eficiência e, também, possíveis aplicações em atividades pedagógicas.

Durante a pesquisa serão utilizados testes e questionários para avaliar a qualidade do software e também o conhecimento adquirido com sua utilização;

O participante deverá então, responder a perguntas objetivas assinalando um ponto sobre uma escala graduada, correspondente à nota que achar pertinente para aquele item;

Não existirá a utilização de nenhum método invasivo ou que possa provocar desconforto ao participante.

- ◆ Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre minha participação na referida pesquisa;
- ◆ Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa;
- ◆ Meus dados pessoais serão mantidos em sigilo e os resultados gerais da pesquisa serão utilizados apenas para alcançar os objetivos do trabalho, expostos acima, incluindo sua publicação na literatura científica especializada;
- ◆ Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Campinas para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa pelo telefone (19) 3521-8936, por e-mail: cep@fcm.unicamp.br ou diretamente no endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo 126, CEP: 130884970. Barão Geraldo Campinas-SP;
- ◆ Poderei entrar em contato com o responsável pelo estudo, Gesivaldo Santos sempre que julgar necessário pelos telefones (19) 3521-6232 e (73) 9983-9404, por e-mail: gesii@uol.com.br ou

diretamente no endereço: Instituto de Biologia, Departamento de Bioquímica, sala 11, fone (19)35216232. Cidade Universitária Zeferino Vaz Campinas-SP;

- ◆ Este termo de Participação Consentida obedece à Resolução 196/96 e 251/97, e é feito em duas vias, sendo que uma permanecerá em meu poder e outra com o pesquisador responsável.

Campinas,.....de.....de.....

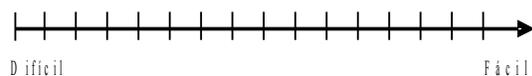
Assinatura do responsável legal

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SOFTWARE ADAPTADO DE
THOMAS REEVES (ALUNOS E PROFESSORES)

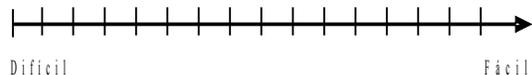
Departamento de Bioquímica

L T E- Laboratório de Tecnologia Educacional

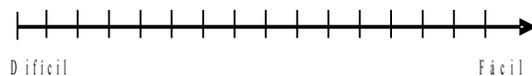
1. Facilidade de Utilização:



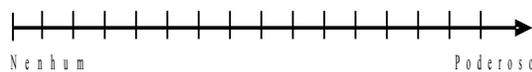
2. Navegação:



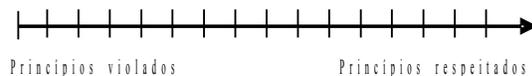
3. Carga Cognitiva (conteúdo):



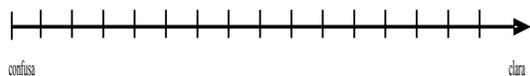
4. Mapeamento (se refere à habilidade do programa em orientar a navegação do usuário através do software):



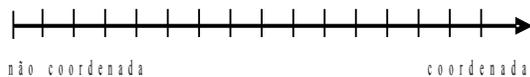
5. Design de Tela (objetos desproporcionais ou dispostos aleatoriamente pela tela, por exemplo):



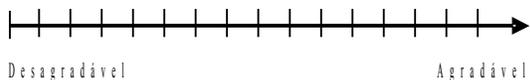
6. A apresentação da informação:



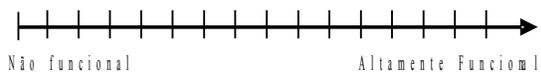
7. Integração de diferentes meios (imagens, textos, gráficos e outros):



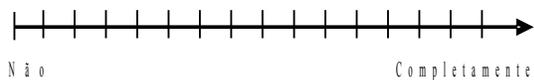
8. Estética:



9. Funcionalidade Geral (apresenta problemas de funcionamento?):



10. Atende aos objetivos propostos?



11. Sugestões ou Dúvidas:

QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SOFTWARE (Grau de Pertinência)

Departamento de Bioquímica LTE – Laboratório de Tecnologia Educacional

- Atribuir nota de zero (0) a dez (10), de acordo com o grau de importância que você julgar conveniente para cada item.

- Um ou mais item pode ter a mesma pontuação. Assim, não é necessário que a soma de todos os itens do questionário seja maior do que dez (10).

1. Facilidade de Utilização: ()

2. Navegação: ()

3. Carga Cognitiva (conteúdo): ()

4. Mapeamento (se refere à habilidade do programa em orientar a navegação do usuário através do software):

()

5. Design de Tela (objetos desproporcionais ou dispostos aleatoriamente pela tela, por exemplo):

()

6. Apresentação da informação: ()

7. Integração de diferentes meios (imagens, textos, gráficos e outros): ()

8. Estética: ()

9. Funcionalidade Geral (apresenta problemas de funcionamento?): ()

10. Atende aos objetivos propostos? ()

ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS EXPERIMENTOS

TABELA I - Avaliação da compulsividade para o fator psicoterapia e seus 4 níveis.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	
Tratamentos		3	257.611	85.87
Erro		12	96.428	8.036
	---	---	---	
F =		10.6862---	---	
(p) =		0.0014---	---	
Média (Coluna 1) =		9.966---	---	
Média (Coluna 2) =		9.9688---	---	
Média (Coluna 3) =		5.0848---	---	
Média (Coluna 4) =		0.2975---	---	
	---	---	---	
Teste t:	Diferença	t	(p)	
Médias (1 e 2) =		0.0027	0.0014ns	
Médias (1 e 3) =		4.8813	2.4352	0.0314
Médias (1 e 4) =		9.6685	4.8235	< 0.001
Médias (2 e 3) =		4.884	2.4366	0.0313
Médias (2 e 4) =		9.6713	4.8249	< 0.001
Médias (3 e 4) =		4.7873	2.3883	0.0342

ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS EXPERIMENTOS

TABELA II - Avaliação da compulsividade para o fator Antagonista opióide e seus 4 níveis.

Tamanho da amostra =	4	4	4	4
Mínimo	9.953	9.935	0.122	0.13
Máximo	9.983	9.981	0.16	0.36
Amplitude Total	0.03	0.046	0.038	0.23
Mediana	9.9685	9.974	0.138	0.1815
Primeiro Quartil (25%)	9.9545	9.9613	0.1265	0.1458
Terceiro Quartil (75%)	9.9823	9.9788	0.151	0.249
Desvio Interquartilico	0.0278	0.0175	0.0245	0.1033
Média Aritmética	9.9683	9.966	0.1395	0.2133
Variância	0.0003	0.0004	0.0003	0.0108
Desvio Padrão	0.0165	0.0212	0.0176	0.1038
Erro Padrão	0.0082	0.0106	0.0088	0.0519
Coefficiente de Variação	0.17%	0.21%	12.63%	48.69%
Assimetria (g1)	-0.0096	-1.7274	0.2865	1.3949
Curtose (g2)	-5.9082	2.9784	-3.355	1.6091
Média Harmônica =	9.9682	9.966	0.1379	0.1834
N (média harmônica) =	4	4	4	4
Média Geométrica =	9.9682	9.966	0.1387	0.1967
N (média geométrica) =	4	4	4	4
Variância (geom.) =	1	1	1.0069	1.0927
Desvio Padrão (geom.) =	1.0017	1.0021	1.1341	1.5711

TABELA II – ANOVA para o fator Antagonista opióide e seus 4 níveis.

Tratamentos	3	383.446	127.815
Erro	12	0.035	0.003
	---	---	---
F =	43285.05	---	---
(p) =	< 0.0001	---	---
Média (Coluna 1) =	9.9683	---	---
Média (Coluna 2) =	9.966	---	---
Média (Coluna 3) =	0.1395	---	---
Média (Coluna 4) =	0.2133	---	---
	---	---	---
Teste t:	Diferença	t	(p)
Médias (1 e 2) =	0.0022		0.0586ns
Médias (1 e 3) =	9.8288		255.7888< 0.001
Médias (1 e 4) =	9.755		253.8695< 0.001
Médias (2 e 3) =	9.8265		255.7303< 0.001
Médias (2 e 4) =	9.7528		253.811< 0.001
Médias (3 e 4) =	0.0738		1.9193ns

ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS EXPERIMENTOS

TABELA III - Avaliação da compulsividade para o fator Ansiolítico e seus 4 níveis.

	1 -Cont	2 -min	3 -med	4 -max
Tamanho da amostra =	4	4	4	4
Mínimo	9.891	9.946	0.139	0.116
Máximo	9.949	9.989	0.279	0.236
Amplitude Total	0.058	0.043	0.14	0.12
Mediana	9.937	9.983	0.151	0.128
Primeiro Quartil (25%)	9.9165	9.9693	0.148	0.125
Terceiro Quartil (75%)	9.949	9.989	0.183	0.155
Desvio Interquartilico	0.0325	0.0198	0.035	0.03
Média Aritmética	9.9285	9.9753	0.18	0.152
Variância	0.0008	0.0004	0.0044	0.0032
Desvio Padrão	0.0274	0.0203	0.0662	0.0563
Erro Padrão	0.0137	0.0102	0.0331	0.0281
Coefficiente de Variação	0.28%	0.20%	36.80%	37.03%
Assimetria (g1)	-1.1469	-1.5786	1.9555	1.9382
Curtose (g2)	0.203	2.2593	3.8639	3.814
Média Harmônica =	9.9284	9.9752	0.1665	0.1404
N (média harmônica) =	4	4	4	4
Média Geométrica =	9.9285	9.9752	0.1724	0.1455
N (média geométrica) =	4	4	4	4
Variância (geom.) =	1	1	1.0464	1.0471

Desvio Padrão (geom.) = 1.0028 1.002 1.3814 1.3849

TABELA III – ANOVA para Avaliação da compulsividade para o fator Ansiolítico e seus 4 níveis.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	
Tratamentos		3	383.059	127.686
Erro		12	0.026	0.002
	---	---	---	
F =		58563.3691---	---	
(p) =		< 0.0001	---	
Média (Coluna 1) =		9.9285---	---	
Média (Coluna 2) =		9.9753---	---	
Média (Coluna 3) =		0.18---	---	
Média (Coluna 4) =		0.152---	---	
	---	---	---	
Teste t:	Diferença	t	(p)	
Médias (1 e 2) =		0.0468	1.416ns	
Médias (1 e 3) =		9.7485	295.2736< 0.001	
Médias (1 e 4) =		9.7765	296.1216< 0.001	
Médias (2 e 3) =		9.7953	296.6896< 0.001	
Médias (2 e 4) =		9.8233	297.5377< 0.001	
Médias (3 e 4) =		0.028	0.8481ns	

ESTATÍSTICA DESCRITIVA DOS EXPERIMENTOS

TABELA IV – Avaliação da compulsividade para o fator Antidepressivo e seus 4 níveis.

	1 -Cont	2 -min	3 -med	4 -max
Tamanho da amostra =	4	4	4	4
Mínimo	9.904	9.967	9.961	0.065
Máximo	9.996	9.996	9.998	0.258
Amplitude Total	0.092	0.029	0.037	0.193
Mediana	9.9805	9.99	9.9925	0.102
Primeiro Quartil (25%)	9.952	9.9843	9.982	0.0785
Terceiro Quartil (75%)	9.9938	9.9915	9.9965	0.1553
Desvio Interquartílico	0.0418	0.0073	0.0145	0.0768
Média Aritmética	9.9653	9.9858	9.986	0.1318
Variância	0.0018	0.0002	0.0003	0.0076
Desvio Padrão	0.0427	0.0128	0.0171	0.0873
Erro Padrão	0.0214	0.0064	0.0086	0.0437
Coefficiente de Variação	0.43%	0.13%	0.17%	66.30%
Assimetria (g1)	-1.5334	-1.698	-1.7137	1.5986
Curtose (g2)	2.0754	3.2157	2.901	2.5118
Média Harmônica =	9.9651	9.9857	9.986	0.1011
N (média harmônica) =	4	4	4	4
Média Geométrica =	9.9652	9.9857	9.986	0.1139
N (média geométrica) =	4	4	4	4

Variância (geom.) =	1	1	1	1.1704
Desvio Padrão (geom.) =	1.0043	1.0013	1.0017	01/01/57

TABELA IV – Avaliação da compulsividade para o fator Antidepressivo e seus 4 níveis.

FONTES DE VARIAÇÃO	GL	SQ	QM	
Tratamentos		3	290.906	96.969
Erro		12	0.03	0.002
	---	---	---	
F =		39136.78---	---	
(p) =		< 0.0001	---	---
Média (Coluna 1) =		9.9653---	---	
Média (Coluna 2) =		9.9858---	---	
Média (Coluna 3) =		9.986---	---	
Média (Coluna 4) =		0.1318---	---	
	---	---	---	
Teste t:	Diferença	t	(p)	
Médias (1 e 2) =		0.0205	0.5824ns	
Médias (1 e 3) =		0.0207	0.5895ns	
Médias (1 e 4) =		9.8335	279.3653< 0.001	
Médias (2 e 3) =		0.0002	0.0071ns	
Médias (2 e 4) =		9.854	279.9477< 0.001	
Médias (3 e 4) =		9.8543	279.9548< 0.001	